

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION INTERNATIONALE EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets : <b>C12N 15/48, C07K 14/15, C12Q 1/68, C07K 16/10, G01N 33/569</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/02696</b>  (43) Date de publication internationale: 21 janvier 1999 (21.01.99)
---	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01442

(22) Date de dépôt international: 6 juillet 1998 (06.07.98)

(30) Données relatives à la priorité:  
97/08815 7 juillet 1997 (07.07.97) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BIO  
MERIEUX [FR/FR]; Chemin de l'Orme, F-69280 Marcy  
l'Etoile (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BESEME, Frédéric  
[FR/FR]; 39, rue de la Noyera, F-38090 Villefontaine (FR).  
BLOND, Jean-Luc [FR/FR]; 75 bis, rue des Acqueducs,  
F-69005 Lyon (FR). BOUTON, Olivier [FR/FR]; 48, av-  
enue du Châter, F-69340 Francheville (FR). MANDRAND,  
Bernard [FR/FR]; 21, rue de la Doua, F-69100 Villeurbanne  
(FR). MALLET, François [FR/FR]; 84, rue Anatole France,  
F-69100 Villeurbanne (FR).(74) Mandataire: CABINET GERMAIN & MAUREAU; Boîte  
postale 6153, F-69466 Lyon Cedex 06 (FR).(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,  
CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH,  
GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet  
ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: ENDOGENETIC RETROVIRAL SEQUENCES, ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE DISEASES OR WITH PREG-  
NANCY DISORDERS(54) Titre: SEQUENCES RETROVIRAUX ENDOGENES, ASSOCIEES A DES MALADIES AUTO-IMMUNES ET/OU A DES  
PERTURBATIONS DE LA GROSSESSE

## (57) Abstract

The invention concerns a genomic retroviral nucleic material, in isolated or purified state, at least partially functional or non-functional, whereof the genome comprises a reference nucleotide sequence selected from the group including sequences SEQ ID N<sup>os</sup>: 1 to 15, their complementary sequences, and their equivalent sequences, in particular the nucleotide sequences having, for every series of 100 contiguous monomers, at least 70 % and preferably at least 90 % homology with said sequences SEQ ID N<sup>os</sup>: 1 to 15. The invention also concerns the application of said material.

## (57) Abrégé

L'invention concerne un matériel nucléique de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins partiellement fonctionnel ou non fonctionnel, dont le génome comprend une séquence nucléotidique de référence choisie dans le groupe incluant les séquences SEQ ID NOs: 1 à 15, leurs séquences complémentaires, et leurs séquences équivalentes, notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au moins 70 % et préférentiellement au moins 90 % d'homologie avec respectivement lesdites séquences SEQ ID NOs: 1 à 15; et les applications de ce matériel.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CK	Cook		République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine				Roumanie		
CU	Cuba				République tchèque		
CZ	République tchèque	LC	Saint-Christophe et Nevis		Soudan		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein		Soudan du Sud		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SA	Soudan		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

**SEQUENCES RETROVIRAUX ENDOGENES, ASSOCIEES A DES MALADIES AUTO-IMMUNES  
ET/OU A DES PERTURBATIONS DE LA GROSSESSE**

5           La présente invention concerne un nouveau matériel  
nucléique, de type génomique rétroviral endogène,  
différents fragments nucléotidiques qui le comprennent ou  
qui sont obtenus à partir dudit matériel, ainsi que leur  
10 utilisation pour marquer au moins une maladie auto-immune,  
ou une pathologie qui lui est associée, une grossesse  
pathologique ou un insuccès de grossesse.

Le criblage de la banque d'ADNc à l'aide de la  
sonde Ppol-MSRV (SEQ ID NO: 29) a permis de détecter des  
clones chevauchant permettant la reconstruction d'un ARN  
15 génomique putatif de 7582 nucléotides. - Par séquence  
reconstruite, on entend la séquence déduite de  
l'alignement des clones chevauchants -. Cet ARN génomique  
présente la structure R-U5-gag-pol-env-U3-R. Une  
interrogation "blastn" sur plusieurs bases de données, à  
20 l'aide du génome reconstruit, montre qu'il existe une  
quantité importante de séquences génomiques (ADN)  
apparentées dans le génome humain. Environ 400 séquences  
ont été identifiées dans GenBank (cf figure 3) et plus de  
200 séquences dans la banque EST (Expressed Sequence Tag),  
25 la plupart en antisens. Ces séquences sont trouvées sur  
plusieurs chromosomes, notamment les chromosomes 5, 7, 14,  
16, 21, 22, X, avec une forte concentration apparente de  
LTR sur le chromosome X.

La séquence reconstruite (ARNm) est contenue  
30 intégralement à l'intérieur du clone génomique RG083M05  
(gb AC00064) (9,6 kb), et présente une similitude de 96%  
avec deux régions discontinues de ce clone qui contient  
également des régions répétées à chaque extrémité.  
L'alignement des séquences expérimentales correspondant  
35 aux régions 5' et 3' de l'ARN génomique reconstruit avec  
l'ADN du clone RG083M05 a permis de déduire une séquence

LTR et d'identifier des éléments caractéristiques des rétrovirus notamment ceux impliqués dans la transcription inverse, à savoir le PBS (Primer Binding Site) en aval du LTR 5' et le PPT (PolyPurine Tract) en amont du LTR 3'. On observe que l'élément U3 est extrêmement court en comparaison de celui observé chez les rétrovirus de type C des mammifères, et comparable en taille à la région U3 généralement décrite chez les rétrovirus de type D et les rétrovirus aviaires. La région PBS est homologue au PBS des rétrovirus aviaires, suggérant l'utilisation du tRNA<sup>Trp</sup> comme amorce pour la transcription inverse. Par conséquent, cette nouvelle famille de HERV est nommée HERV-W (Human Endogenous RetroVirus).

L'analyse phylogénique dans la région pol a montré que la famille HERV-W est phylogéniquement liée aux familles ERV-9 et RTVL-H, et appartient donc à la famille des rétrovirus endogènes de type I. L'analyse phylogénétique de la trame de lecture ouverte (ORF) de env montre qu'elle est plus proche des rétrovirus simiens de type D et des rétrovirus de la réticuloendothéliose aviaire que des rétrovirus mammifères de type C, suggérant une structure de génome chimérique C/D.

Les arbres phylogéniques, supportés par des hautes valeurs de "bootstrap" montrent que les familles ERV-9 et HERV-W dérivent de deux vagues d'insertions indépendantes. Ainsi, le(s) élément(s) actif(s) à l'origine de la famille HERV-W est (sont) distinct(s) de celui (ceux) du(des)quel(s) la famille ERV-9 dérive. De plus, le PBS de HERV-W utilise probablement un tRNA<sup>Trp</sup> alors que ERV-9 utilise probablement un tRNA<sup>Arg</sup>.

Enfin, les membres de la famille HERV-W sont exprimés dans le placenta, alors qu'on ne détecte pas les ARN ERV-9 dans ce tissu.

## FONCTIONS BIOLOGIQUES DE HERV-W

L'expression de HERV-W restreinte au placenta et la longue trame de lecture codant potentiellement pour une enveloppe rétrovirale autorisent à proposer des fonctions biologiques physiologiques dont l'altération pourrait être associée à des pathologies.

L'expression restreinte au placenta suggère que l'expression de gènes rétroviraux et/ou non rétroviraux sous la dépendance des LTR peut être hormone-dépendante. Ces gènes peuvent être adjacents, ou sous la dépendance de LTR isolés. Une pathologie peut alors provenir d'une expression aberrante suite à la réactivation d'un LTR silencieux par divers facteurs : infection virale (par exemple par un membre de la famille des Herpèsvirus) ou activation immune locale. Un polymorphisme au niveau des LTR pourrait aussi favoriser ces événements.

L'enveloppe de HERV-W pourrait jouer un rôle fusogénique, en particulier au niveau de sous-types cellulaires du placenta. Le peptide immunosuppresseur de cette enveloppe pourrait protéger le fœtus contre l'agression du système immunitaire maternel. Enfin, par un mécanisme de saturation de récepteurs, l'enveloppe de HERV-W pourrait jouer un rôle protecteur contre les infections rétrovirales exogènes. L'altération de l'immunité cellulaire locale peut découler d'un signal immunostimulateur porté par l'enveloppe. Cet effet peut être lié à une région portant une activité superantigène, ou à la région immunosuppressive qui deviendrait immunostimulatrice à la suite, soit d'un polymorphisme, soit d'un effet-dose (surexpression).

La vérification de ces implications et la compréhension des conséquences liées à une altération des fonctions biologiques des LTR ou de l'enveloppe rétrovirale endogènes peut mener à l'établissement de méthodes de diagnostic ou de suivi :

- d'états de grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse,

- de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde.

5 Conformément à la présente invention, il a été découvert, à l'état endogène, un nouveau matériel nucléique, explicité et décrit ci-après, ayant l'organisation d'un rétrovirus, et susceptible d'être  
10 lui est associée, à une grossesse pathologique ou un insuccès de grossesse.

Le matériel nucléique selon la présente invention, sous forme ARNm, représente environ 8 Kb, il est représenté à la Figure 1 et est décrit par SEQ ID NO: 11,  
15 et est représenté à la Figure 2 sous forme d'ADN génomique.

Par l'expression "de type rétroviral", on entend la caractéristique selon laquelle le matériel nucléique considéré comprend une ou des séquences nucléotidiques  
20 apparentées à l'organisation d'un rétrovirus, et/ou à ses séquences fonctionnelles ou codantes.

Ce matériel nucléique de référence s'apparente à un rétrovirus endogène humain, désigné par l'expression HERV-W. En conséquence, il peut être obtenu par toute  
25 technique appropriée de balayage ("screening") de toute banque d'ADN humain, ou d'ADNc placentaire, comme montré ci-après, en particulier avec des amorces ou sondes nucléiques synthétisées pour s'hybrider avec tout ou partie de SEQ ID NO: 11.

30 La présente invention concerne également tout produit nucléique ou peptidique, obtenu ou dérivé à partir du matériel nucléique de référence, selon SEQ ID NO: 11.

Et l'invention s'intéresse pour terminer aux différentes corrélations pouvant être faites entre le  
35 matériel nucléique précité, et/ou ses produits dérivés, avec toute maladie auto-immune et/ou une pathologie qui

lui est associée, ainsi qu'avec des cas de grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse.

Par dite "auto-immune", on entend notamment :

- la sclérose en plaques
- la polyarthrite rhumatoïde
- le lupus érythémateux disséminé
- le diabète insulino-dépendant
- et/ou les pathologies qui leur sont associées.

10 La présente invention concerne tout d'abord un matériel nucléique de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins partiellement fonctionnel ou non fonctionnel.

15 Ce matériel est caractérisé en ce que son génome comprend une séquence nucléotidique de référence choisie dans le groupe incluant les séquences SEQ ID NOs: 1 à 15, leurs séquences complémentaires, et leurs séquences équivalentes, notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au  
20 moins 50% et préférentiellement au moins 70%, par exemple au moins 90% d'homologie avec respectivement lesdites séquences SEQ ID NOs: 1 à 15.

Ce matériel est également caractérisé en ce que son génome comprend une séquence nucléotidique de  
25 référence, codant pour tout polypeptide présentant, pour toute suite contigüe d'au moins 30 acides aminés, au moins 50%, et de préférence au moins 70% d'homologie avec une séquence peptidique susceptible d'être codée par au moins une partie fonctionnelle de la séquence nucléotidique de  
30 référence telle que définie ci-dessus.

A titre particulier, ce matériel comprend un fragment nucléique inséré entre deux séquences correspondant respectivement à la région LTR et au gène gag de la structure génomique rétrovirale, notamment un  
35 fragment nucléique constitué par ou comprenant la séquence SEQ ID NO: 12.

L'invention concerne aussi un matériel nucléaire de type rétroviral sous-génomique, constitué par une séquence nucléotidique identique à SEQ ID NO: 11, avec une délétion tel qu'exemplifié par les clones cl.PH74  
 5 (SEQ ID NO: 7), cl.PH7 (SEQ ID NO: 8) et cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9), cette délétion résultant ou non d'une stratégie d'épissage.

Le matériel nucléaire précédemment défini comprend au moins une séquence nucléotidique fonctionnelle codant  
 10 pour au moins une protéine rétrovirale, et/ou au moins une séquence nucléotidique de régulation.

L'invention concerne ensuite tout fragment nucléotidique d'au moins 100 bases, comprenant une séquence nucléotidique choisie dans le groupe comprenant :

15 a) toutes les séquences nucléotidiques, partielles et totales d'un matériel nucléaire tel que défini précédemment

b) toutes les séquences nucléotidiques, partielles et totales d'un clone choisi dans le groupe incluant les  
 20 clones :

- cl.6A2 (SEQ ID NO: 1)
- cl.6A1 (SEQ ID NO: 2)
- cl.7A16 (SEQ ID NO: 3)
- cl.Pi22 (SEQ ID NO: 4)
- 25 - cl.24.4 (SEQ ID NO: 5)
- cl.C4C5 (SEQ ID NO: 6)
- cl.PH74 (SEQ ID NO: 7)
- cl.PH7 (SEQ ID NO: 8)
- cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9)
- 30 - cl.44.4 (SEQ ID NO: 10)
- HERV-W (SEQ ID NO: 11)
- cl.6A5 (SEQ ID NO: 12)
- cl.7A20 (SEQ ID NO: 13)
- cl.7A21 (SEQ ID NO: 14)
- 35 - LTR (SEQ ID NO: 15)



c) les séquences respectivement complémentaires aux séquences selon a) et b)

d) les séquences respectivement équivalentes aux séquences selon a) à c), notamment les séquences  
5 nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100 monomères contigus, au moins 50%, et de préférence au moins 70%, ou mieux au moins 80 %, par exemple au moins 90% d'homologie avec les séquences a) à c).

L'invention concerne aussi toute sonde nucléique  
10 de détection d'un matériel nucléique, inséré ou non dans un acide nucléique, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique, tel que défini précédemment.

Une telle sonde comprend ou non un marqueur.

15 L'invention concerne aussi une amorce nucléique pour l'amplification par polymérisation d'un ARN ou d'un ADN, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence nucléotidique susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique ou un fragment nucléique, tel que  
20 défini précédemment.

A titre d'exemple, une sonde nucléique ou amorce nucléique selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est constituée par une séquence nucléotidique choisie dans le groupe incluant SEQ ID NOS: 16 à 28.

25 L'invention concerne aussi tout ARN ou ADN, et notamment un vecteur de répllication, comprenant un fragment nucléotidique, tel que défini précédemment.

L'invention concerne aussi tout peptide codé par tout cadre de lecture ouvert appartenant à un fragment  
30 nucléotidique, tel que défini précédemment, notamment polypeptide, par exemple oligopeptide formant un déterminant antigénique reconnu par des sera de patients affectés par une maladie auto-immune, ou une pathologie qui lui est associée, ou de patientes ayant une grossesse  
35 pathologique ou un insuccès de grossesse.

A titre d'exemple, ce polypeptide est codé par un fragment nucléotidique comprenant un cadre de lecture ouvert codant pour une ou des protéines ENV rétrovirales.

Enfin, l'invention concerne :

5 - l'utilisation d'un matériel nucléique, ou d'un fragment nucléotidique, ou d'un peptide défini ci-dessus, tels que définis précédemment, comme marqueur moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, de grossesse pathologique ou d'insuccès de  
10 grossesse ;

- l'utilisation d'un matériel nucléique, ou d'un fragment nucléotidique, tels que définis précédemment, comme marqueur chromosomique d'une susceptibilité à une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est  
15 associée, ou d'un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse ;

- l'utilisation d'un matériel nucléique, ou d'un fragment nucléotidique, tels que définis précédemment, comme marqueur de proximité d'un gène de susceptibilité à  
20 une maladie auto-immune ou à une pathologie qui lui est associée, ou à un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

L'invention concerne aussi un procédé de marquage moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie  
25 qui lui est associée, de grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse, caractérisé en ce qu'on identifie et/ou quantifie dans tout matériel biologique corporel, notamment fluide corporel, tout fragment nucléotidique, tel que défini précédemment, soit sous forme d'ARN, soit  
30 sous forme d'ADN.

A titre d'exemple, selon un tel procédé, on détecte dans ledit matériel biologique corporel, des cellules exprimant un fragment nucléotidique, tel que défini précédemment.

35 L'invention concerne une application diagnostique et/ou thérapeutique d'un matériel nucléique, d'un fragment

nucléotidique ou d'un peptide défini ci-dessus, et en cela, un autre objet de l'invention est une composition diagnostique ou une composition thérapeutique comprenant undit matériel, undit fragment ou undit peptide.

5

Avant de détailler l'invention, différents termes utilisés dans la description et les revendications sont à présent définis:

- par virus humain, on entend un virus susceptible  
10 d'infecter ou d'être hébergé par l'être humain,

- compte tenu de toutes les variations et/ou recombinaisons naturelles ou induites, pouvant être rencontrées dans la pratique de la présente invention, les objets de cette dernière, définis ci-dessus et dans les  
15 revendications, ont été exprimés en comprenant les équivalents ou dérivés des différents matériels biologiques définis ci-après, notamment les séquences homologues nucléotidiques ou peptidiques,

- le variant d'un virus ou d'un agent pathogène  
20 et/ou infectant selon l'invention comprend au moins un antigène reconnu par au moins un anticorps dirigé contre au moins un antigène correspondant dudit virus et/ou dudit agent pathogène et/ou infectant, et/ou un génome dont toute partie est détectée par au moins une sonde  
25 d'hybridation, et/ou au moins une amorce d'amplification nucléotidique spécifique dudit virus et/ou agent pathogène et/ou infectant, notamment un génome appartenant à la famille HERV-W, dans des conditions d'hybridation déterminées bien connues de l'homme de l'art,

30 - selon l'invention, un fragment nucléotidique ou un oligonucléotide ou un polynucléotide est un enchaînement de monomères, ou un biopolymère, caractérisé par la séquence, informationnelle ou non, des acides nucléiques naturels, susceptible de s'hybrider à tout  
35 autre fragment nucléotidique dans des conditions prédéterminées, l'enchaînement pouvant contenir des

monomères de structures chimiques différentes et être obtenu à partir d'une molécule d'acide nucléique naturelle et/ou par recombinaison génétique et/ou par synthèse chimique ; un fragment nucléotidique peut être identique à  
 5 un fragment génomique d'un élément de la famille HERV-W considéré par la présente invention, notamment un gène de ce dernier, par exemple pol ou env dans le cas dudit élément ;

- ainsi un monomère peut être un nucléotide  
 10 naturel d'acide nucléique, dont les éléments constitutifs sont un sucre, un groupement phosphate et une base azotée; dans l'ARN le sucre est le ribose, dans l'ADN le sucre est le désoxy-2-ribose; selon qu'il s'agit de l'ADN ou l'ARN, la base azotée est choisie parmi l'adénine, la guanine,  
 15 l'uracile, la cytosine, la thymine; ou le nucléotide peut être modifié dans l'un au moins des trois éléments constitutifs ; à titre d'exemple, la modification peut intervenir au niveau des bases, générant des bases modifiées telles que l'inosine, la méthyl-5-  
 20 désoxycytidine, la désoxyuridine, la diméthylamino-5-désoxyuridine, la diamino-2,6-purine, la bromo-5-désoxyuridine et toute autre base modifiée favorisant l'hybridation; au niveau du sucre, la modification peut consister dans le remplacement d'au  
 25 moins un désoxyribose par un polyamide, et au niveau du groupement phosphate, la modification peut consister dans son remplacement par des esters, notamment choisis parmi les esters de diphosphate, d'alkyl et arylphosphonate et de phosphorothioate,

30 - par "fonctionnel", on entend la caractéristique selon laquelle une séquence nucléotidique, un matériel nucléique, ou un fragment nucléotidique comprend une "une séquence informationnelle",

- par "séquence informationnelle", on entend toute  
 35 suite ordonnée de monomères, dont la nature chimique et l'ordre dans un sens de référence, constituent ou non une

information fonctionnelle de même qualité que celle des acides nucléiques naturels, par exemple une trame de lecture. codant pour une protéine, une séquence régulatrice, un site d'épissage, un site de recombinaison.

5           - par hybridation, on entend le processus au cours duquel, dans des conditions opératoires appropriées, notamment de stringence, deux fragments nucléotidiques, ayant des séquences suffisamment complémentaires, s'apparient pour former une structure complexe, notamment  
10 double ou triple, de préférence sous forme d'hélice,

          - une sonde comprend un fragment nucléotidique synthétisé notamment par voie chimique ou polymérisation, ou obtenu par digestion ou coupure enzymatique d'un fragment nucléotidique plus long, comprenant au moins six  
15 monomères, avantageusement de 10 à 100 monomères, de préférence 10 à 30 monomères, et possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées ; de préférence, une sonde possédant moins de 10 monomères n'est pas utilisée seule, mais l'est en présence d'autres  
20 sondes de taille aussi courte ou non ; dans certaines conditions particulières, il peut être utile d'utiliser des sondes de taille supérieure à 100 monomères ; une sonde peut notamment être utilisée à des fins de diagnostic et il s'agira par exemple de sondes de capture  
25 et/ou de détection,

          - la sonde de capture peut être immobilisée sur un support solide par tout moyen approprié, c'est-à-dire directement ou indirectement, par exemple par covalence ou adsorption passive,

30           - la sonde de détection peut être marquée au moyen d'un marqueur choisi notamment parmi les isotopes radioactifs, des enzymes notamment choisis parmi la peroxydase et la phosphatase alcaline et ceux susceptibles d'hydrolyser un substrat chromogène, fluorigène ou  
35 luminescent, des composés chimiques chromophores, des

composés chromogènes, fluorigènes ou luminescents, des analogues de bases nucléotidiques, et la biotine,

- les sondes utilisées à des fins de diagnostic de l'invention peuvent être mises en oeuvre dans toutes les techniques d'hybridation connues de l'homme de l'art, et notamment les techniques dites "DOT-BLOT", "SOUTHERN BLOT", "NORTHERN BLOT" qui est une technique identique à la technique "SOUTHERN BLOT" mais qui utilise de l'ARN comme cible, la technique SANDWICH; avantageusement, on utilise la technique SANDWICH dans la présente invention, comprenant une sonde de capture spécifique et/ou une sonde de détection spécifique, étant entendu que la sonde de capture et la sonde de détection doivent présenter une séquence nucléotidique au moins partiellement différente,

- toute sonde selon la présente invention peut s'hybrider in vivo ou in vitro sur l'ARN et/ou sur l'ADN, pour bloquer les phénomènes de réplication, notamment traduction et/ou transcription, et/ou pour dégrader ledit ADN et/ou ARN,

- une amorce est une sonde comprenant au moins six monomères, et avantageusement de 10 à 30 monomères, possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées, pour l'initiation d'une polymérisation enzymatique, par exemple dans une technique d'amplification telle que la PCR (Polymerase Chain Reaction), dans un procédé d'élongation, tel que le séquençage, dans une méthode de transcription inverse ou analogue,

- deux séquences nucléotidiques ou peptidiques sont dites équivalentes ou dérivées l'une par rapport à l'autre, ou par rapport à une séquence de référence, si fonctionnellement les biopolymères correspondants peuvent jouer sensiblement le même rôle, sans être identiques, vis-à-vis de l'application ou utilisation considérée, ou dans la technique dans laquelle elles interviennent ; sont notamment équivalentes deux séquences obtenues du fait de

la variabilité naturelle au sein d'un même individu, ou de la diversité naturelle d'un individu à un autre au sein d'une même espèce, notamment mutation spontanée de l'espèce à partir de laquelle elles ont été identifiées, ou induite, ainsi que deux séquences homologues, l'homologie étant définie ci-après,

- par "variabilité", on entend toute modification, spontanée ou induite d'une séquence, notamment par substitution, et/ou insertion, et/ou délétion de nucléotides et/ou de fragments nucléotidiques, et/ou extension et/ou raccourcissement de la séquence à l'une au moins des extrémités; une variabilité non naturelle peut résulter des techniques de génie génétique utilisées, par exemple du choix des amorces de synthèse, dégénérées ou non, retenues pour amplifier un acide nucléique; cette variabilité peut se traduire par des modifications de toute séquence de départ, considérée comme référence, et pouvant être exprimées par un degré d'homologie par rapport à ladite séquence de référence,

- l'homologie caractérise le degré d'identité de deux fragments nucléotidiques ou peptidiques comparés; elle se mesure par le pourcentage d'identité qui est notamment déterminé par comparaison directe de séquences nucléotidiques ou peptidiques, par rapport à des séquences nucléotidiques ou peptidiques de référence,

- ce pourcentage d'identité a été spécifiquement déterminé pour les fragments nucléotidiques, notamment clones relevant de la présente invention, et provenant d'un même individu; à titre d'exemple non limitatif, le plus faible pourcentage d'identité observé entre les différents clones d'un même individu (cf SEQ ID NOs: 13 et 14) est d'au moins 90% et le plus faible pourcentage d'identité observé entre les différents clones de deux individus est d'au moins 80%,

- tout fragment nucléotidique est dit équivalent ou dérivé d'un fragment de référence, s'il présente une

séquence nucléotidique équivalente à la séquence du fragment de référence ; selon la définition précédente, sont notamment équivalents à un fragment nucléotidique de référence :

5 (a) tout fragment susceptible de s'hybrider au moins partiellement avec le complément du fragment de référence,

(b) tout fragment dont l'alignement avec le fragment de référence conduit à mettre en évidence des  
10 bases contigües identiques, en nombre plus important qu'avec tout autre fragment provenant d'un autre groupe taxonomique,

(c) tout fragment résultant ou pouvant résulter de la variabilité naturelle au sein d'un même individu, et de  
15 la diversité naturelle d'un individu à un autre dans la même espèce, à partir desquels il est obtenu,

(d) tout fragment pouvant résulter des techniques de génie génétique appliquées au fragment de référence,

(e) tout fragment, comportant au moins huit  
20 nucléotides contigus, codant pour un peptide homologue ou identique au peptide codé par le fragment de référence,

(f) tout fragment différent du fragment de référence, par insertion, délétion, substitution d'au moins un monomère, extension, ou raccourcissement à l'une  
25 au moins de ses extrémités ; par exemple, tout fragment correspondant au fragment de référence, flanqué à l'une au moins de ses extrémités par une séquence nucléotidique ne codant pas pour un polypeptide,

- par séquence nucléotidique, partielle ou totale,  
30 d'un matériel nucléique de référence, on entend également toute séquence associée par co-encapsidation, ou par coexpression, ou recombinée avec ledit matériel nucléique de référence,

- par polypeptide, on entend notamment tout  
35 peptide d'au moins deux acides aminés, notamment oligopeptide, protéine, extrait, séparé, ou



substantiellement isolé ou synthétisé, par l'intervention de la main de l'homme, notamment ceux obtenus par synthèse chimique, ou par expression dans un organisme recombinant,

- par polypeptide codé de manière partielle par un  
5 fragment nucléotidique, on entend un polypeptide présentant au moins trois acides aminés codés par au moins neuf monomères contigus compris dans ledit fragment nucléotidique,

- un acide aminé est dit analogue à un autre acide  
10 aminé, lorsque leurs caractéristiques physico-chimiques respectives, telles que polarité, hydrophobicité, et/ou basicité, et/ou acidité, et/ou neutralité, sont sensiblement les mêmes ; ainsi, une leucine est analogue à une isoleucine,

- tout polypeptide est dit équivalent ou dérivé  
15 d'un polypeptide de référence, si les polypeptides comparés ont sensiblement les mêmes propriétés, et notamment les mêmes propriétés antigéniques, immunologiques, enzymologiques et/ou de reconnaissance  
20 moléculaire ; est notamment équivalent à un polypeptide de référence :

(a) tout polypeptide possédant une séquence dont au moins un acide aminé a été substitué par un acide aminé analogue,

25 (b) tout polypeptide ayant une séquence peptidique équivalente, obtenue par variation naturelle ou induite dudit polypeptide de référence, et/ou du fragment nucléotidique codant pour ledit polypeptide,

(c) un mimotope dudit polypeptide de référence,

30 (d) tout polypeptide dans la séquence duquel un ou plusieurs acides aminés de la série L sont remplacés par un acide aminé de la série D, et vice versa,

(e) tout polypeptide dans la séquence duquel on a introduit une modification des chaînes latérales des  
35 acides aminés, telle que par exemple une acétylation des

fonctions amines, une carboxylation des fonctions thiol, une estérification des fonctions carboxyliques,

(f) tout polypeptide dans la séquence duquel une ou des liaisons peptidiques ont été modifiées, comme par exemple les liaisons carba, rétro, inverso, rétro-inverso, réduites, et méthylène-oxy,

(g) tout polypeptide dont au moins un antigène est reconnu par un anticorps dirigé contre un polypeptide de référence,

10           - le pourcentage d'identité caractérisant l'homologie de deux fragments peptidiques comparés est selon la présente invention d'au moins 80% et de préférence au moins 90%.

15           Les expressions d'ordre utilisées dans la présente description et les revendications, telles que "première séquence nucléotidique" ne sont pas retenues pour exprimer un ordre particulier, mais pour définir plus clairement l'invention.

20           Par détection d'une substance ou agent, on entend ci-après aussi bien une identification, qu'une quantification, ou une séparation ou isolement de ladite substance ou dudit agent.

25           L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre faite en référence aux Figures annexées dans lesquelles :

          - la Figure 1 représente, d'une part, l'organisation du matériel rétroviral endogène découvert  
30 selon la présente invention, sous la forme d'un ARNm génomique putatif, et, d'autre part, la localisation des clones mise en oeuvre selon la présente invention, par rapport à cette organisation; les échelles de longueur sont exprimées en Kb ; les régions flanquantes (5' UTR et  
35 3' UTR) sont indiquées dans des boîtes hachurées ; les régions répétées dans ces deux régions flanquantes sont

indiquées par des flèches noires ; les régions correspondant aux gènes gag, pol, et env, sont indiqués respectivement, en noir, blanc et gris ; le positionnement de la sonde Ppol-MSRV est indiqué ;

5 - la Figure 2 représente une possibilité d'organisation génétique (ADN), illustrée par le clone RG083M05, et une stratégie d'épissage liant à cette séquence, les clones expérimentaux (ARNm) ; cette figure montre également les sites d'épissage observés par  
10 référence à l'organisation rétrovirale ; sur cette figure sont en outre indiqués :

la localisation des sondes utilisées (Pgag-LB19, Ppro-E, Ppol-MSRV et Penv-C15) ;

15 les sites donneurs (DS1 et DS2) et accepteurs (AS1 à AS3) d'épissage ;

les séquences provenant du clone RG083M05, dans les boîtes en minuscules, et les séquences dérivant des clones expérimentaux placentaires (ARNm), dans les boîtes en majuscule ;

20 les ORFs putatives (ORF1, ORF2 et ORF3) ; et un insert de 2 Kb présent sous forme ADN mais non détecté sous forme ARN, représenté sous forme de hachures verticales.

Les autres conventions utilisées dans cette figure  
25 sont les mêmes que celles de la Figure 1.

- la Figure 3 donne une représentation de clones génomiques (ADN) correspondant aux clones d'ADNc isolés ; sur cette figure, sont indiqués :

30 le pourcentage de similitude vis-à-vis de l'ARN génomique reconstruit (ARN Recons) ;

la présence de séquences répétées à chaque extrémité de ces génomes (répétitions) ; et

la présence et la taille des trames de lecture ouverte (ORFs).

35 - la Figure 4 représente une analyse phylogénique identifiant la famille HERV-W.

- la figure 5 représente l'alignement des régions  
 flanquantes 5' et 3' du clone RG083M05 avec les régions 5'  
 et/ou 3' terminales de certains clones placentaires ; le  
 tandem CAAC flanquant les LTR 3' et 5' est souligné  
 5 doublement sous les séquences d'ADN, la séquence LTR  
 consensus de 783 pb (paires de bases) est indiqué au bas  
 de l'alignement ; le PPT en amont de l'extrémité 5' de LTR  
 et le PBS en aval de l'extrémité 3' de LTR sont indiqués ;  
 les régions U3R et U5 sont indiquées ; les sites  
 10 correspondant à la fixation du facteur de transcription  
 sont soulignés et numérotés de 1 à 6 ; la région -73 à 284  
 correspond à la séquence évaluée en "CAT assay" ; \*  
 correspond à des sites putatifs de "capping" ; [polyA]  
 indique le signal de polyadénylation.

15 - la Figure 6 représente une séquence putative  
 d'un polypeptide d'enveloppe (ORF1) de HERV-W obtenu à  
 partir de 3 clones d'ADNc placentaires différents ; le  
 peptide leader (L), la protéine de surface (SU) et la  
 protéine transmembranaire (TM) sont indiquées par des  
 20 flèches ; le peptide de fusion hydrophobe et la région  
 carboxy transmembranaire sont soulignés par un trait  
 simple et un trait double, respectivement ; la région  
 d'immunosuppression est signalée en italiques ; les sites  
 potentiels de glycosylation sont indiqués par des points ;  
 25 les acides aminés divergents sont indiqués sur la ligne  
 inférieure ; la figure 6 présente également les trames de  
 lecture ouverte correspondant à ORF2 et ORF3 tels que  
 décrits à la Figure 2, et plus particulièrement leurs  
 homologies avec les gènes de régulation rétroviraux.

30

Le matériel nucléaire précédemment explicité a été  
 découvert et caractérisé au terme du protocole  
 expérimental décrit ci-après, étant entendu que ce  
 protocole ne saurait limiter la portée de la présente  
 35 invention et des revendications en annexe.

### Exemple 1

#### Isolement et séquençage de fragments d'ADNc chevauchants

- 5 Les informations concernant l'organisation de  
HERV-W ont été obtenues en testant une banque d'ADNc  
placentaire (Clontech cat#HL5014a) avec les sondes  
Ppol-MSRV (SEQ ID NO: 29) et Penv-C15 (SEQ ID NO: 31) (cf  
Exemple 8), et en pratiquant ensuite une technique de  
10 "gene walking" à l'aide des nouvelles séquences obtenues.  
Les expériences ont été mises en oeuvre en se référant aux  
préconisations du fournisseur de la banque. Des  
amplifications PCR sur ADN ont également été exploitées  
pour comprendre cette organisation.
- 15 Un certain nombre de clones ont été sélectionnés  
et séquencés, cf Figure 1:
- Clone cl.6A2 (SEQ ID NO: 1) : région 5' non  
traduite de HERV-W et une partie de gag
  - Clone cl.6A1 (SEQ ID NO: 2): gag et une partie  
20 de pol
  - Clone cl.7A16 (SEQ ID NO: 3): Région 3' de pol
  - Clone cl.Pi22 (SEQ ID NO: 4): région 3' de pol  
et début de env
  - Clone cl.24.4 (SEQ ID NO: 5) : ARN épissé  
25 comprenant une partie de la région 5' non traduite de  
HERV-W, la fin de pol et la région 5' de env
  - Clone cl.C4C5. (SEQ ID NO: 6) : fin de env et  
région 3' non traduite de HERV-W
  - Clone cl.PH74 (SEQ ID NO: 7) : ARN sous-  
30 génomique : région 5' non traduite de HERV-W, fin de pol,  
env, et région 3' non traduite de HERV-W
  - Clone cl.PH7 (SEQ ID NO: 8) : ARN multi-épissé :  
région 5' non traduite de HERV-W, fin de env et région 3'  
non traduite de HERV-W.
  - 35 - Clone cl.Pi5T (SEQ ID NO: 9) : gène pol partiel  
et région U3-R

- Clone cl.44.4 (SEQ ID NO: 10) : région R-U5, gène gag et gène pol partiel.

A l'aide de ces clones, en procédant à des alignements de séquences, un modèle de séquence totale de  
 5 HERV-W a été élaboré. Les ARN épissés ont été mis en évidence ainsi que les sites potentiels donneurs et accepteurs d'épissage. L'ensemble de ces informations est  
 montré à la Figure 2. Par étude de similitude avec des rétrovirus existants, les entités LTR, gag, pol et env ont  
 10 été définies.

L'organisation génétique putative de HERV-W sous forme ARN est la suivante (SEQ ID NO: 11):

	gène	1..7582
	Localisation des clones sur la séquence ARN génomique	
15	reconstruite	
		cl.6A2 (1321 pb) 1-1325 ;
		cl.PH74 (535+2229= 2764 pb) 72-606 et 5353-7582;
20		cl.24.4 (491+1457= 1948 pb); 115-606 et 5353-6810;
		cl.44.4 (2372 pb) 115-2496 ;
		cl.PH7 (369+297= 666pb) 237-606 et 7017-7313;
		cl.6A1 (2938 pb) 586-3559.;
25		cl.Pi5T (2785+566= 3351 pb) 2747-5557 et 7017-7582;
		cl.7A16 (1422 pb) 2908-4337;
		cl.Pi22 (317+1689 = 2006 pb) 3957-4273 et 4476-6168;
		cl.C4C5 (1116 pb) 6467-7582
30	5'LTR	1..120
		/note="R of 5'LTR (extrémité 5' incertaine"
		121..575
		/note="U5 of 5'LTR"
35	divers	579..596
		/note="PBS primer binding site pour tRNA-W"

divers 606  
 /note="jonction d'épissage (site donneur  
 d'épissage ATCCAAAGTG-GTGAGTAATA et site  
 5 accepteur d'épissage CTTTTTTCAG-ATGGGAAACG  
 clone RG083M05, GenBank accession  
 AC000064)"

divers 5353  
 /note="site accepteur d'épissage pour  
 l'ORF1 (env)"

10 divers 5560  
 /note="site donneur d'épissage"

ORF 5581..7194  
 /note="ORF1 env 538 AA"  
 /produit-="enveloppe"

15 divers 7017  
 /note="site accepteur d'épissage pour ORF2 et ORF3"

ORF 7039..7194  
 /note="ORF2 52 AA"

ORF 7112..7255  
 20 /note="ORF3 48 AA"

divers 7244..7254  
 /note="PPT polypurine tract"

3'LTR 7256..7582  
 /note-="U3-R of 3' LTR (jonction U3-R indéterminée)"

25 divers 7563..7569  
 signal de polyadénylation

30 **Exemple 2 :**  
**Identification de clones génomiques (ADN)**  
**correspondant aux clones d'ADN isolés**

35 Une interrogation "blastn" sur plusieurs bases de  
 données, à l'aide du génome reconstruit, montre qu'il  
 existe une quantité importante de séquences apparentées

dans le génome humain. Environ 400 séquences ont été identifiées dans GenBank et plus de 200 séquences dans la banque EST, la plupart en anti-sens. Les 4 séquences les plus significatives en taille et en similitude, illustrées sur la figure 3, sont les clones génomiques (ADN) suivants :

le clone humain RG083M05 (gb AC000064) dont la localisation chromosomique est 7q21-7q22,

le clone humain BAC378 (gb U85196, gb AE000660) correspondant au locus alpha delta du récepteur des cellules T, localisé en 14q11-12,

le cosmide humain Q11M15 (gb AF045450) correspondant à la région 21q22.3 du chromosome 21,

le cosmide U134E6 (embl Z83850) sur le chromosome Xq22.

La localisation des régions alignées pour chacun des clones est indiquée et l'appartenance à un chromosome est indiquée entre crochets. Le pourcentage de similitude (sans les larges délétions) entre les 4 séquences et l'ARN génomique reconstruit est indiqué, ainsi que la présence de séquences répétées à chaque extrémité du génome et la taille des plus grandes trames de lecture (ORF). Des séquences répétées sont trouvées aux extrémités de 3 de ces clones. La séquence reconstruite est contenue intégralement à l'intérieur du clone RG083M05 (9,6 Kb) et présente une similitude de 96%. Cependant le clone RG083M05 présente une insertion de 2 Kb située immédiatement en aval de la région 5' non traduite (5' UTR). Cette insertion est également trouvée dans deux autres clones génomiques qui présentent une délétion de 2,3 Kb immédiatement en amont de la région 3' non traduite (3' UTR). Aucun clone ne contient les trois trames de lecture (ORFs) gag, pol et env fonctionnelles. Le clone RG083M05 montre une ORF de 538 acides aminés (AA) correspondant à une enveloppe entière. Le cosmide Q11M15 contient deux grandes ORFs contigües de 413 AA (trame 0)



et 305 AA (trame +1) correspondant à une polyprotéine pol  
tronquée.

### Exemple 3

#### 5 Analyse phylogénique

Une analyse phylogénique a été réalisée au niveau  
des acides nucléiques sur 11 sous-régions différentes de  
l'ARN génomique reconstruit, et au niveau protéique sur 2  
10 sous-régions différentes de env. Tous les arbres obtenus  
présentent la même topologie quelle que soit la région  
étudiée. Ceci est illustré à la Figure 4 au niveau des  
acides nucléiques dans les régions LTR et pol les plus  
conservées entre les séquences obtenues et ERV-9 et RTL-  
15 H. Les arbres montrent clairement que les séquences  
expérimentales décrivent une nouvelle famille distincte de  
ERV-9 et très distincte de RTL-H comme souligné par  
l'analyse en "bootstrap". Ces séquences sont trouvées sur  
plusieurs chromosomes, notamment les chromosomes 5, 7, 14,  
20 16, 21, 22, et X avec une forte concentration apparente de  
LTR sur le chromosome X.

La comparaison au niveau protéique entre les  
régions les plus conservées des protéines rétrovirales env  
montre que la famille HERV-W est plus proche des  
25 rétrovirus simiens de type D et des rétrovirus de la  
réticuloendothéliose aviaire que les rétrovirus mammifères  
de type C.

Ceci suggère une structure génomique chimère C/D.

30

### Exemple 4

#### Identification des éléments LTR, PPT et PBS

La séquence reconstruite (ARN) est contenue  
35 intégralement à l'intérieur du clone génomique RG083M05  
(9,6 Kb) et présente une similitude de 96 % avec deux

régions discontinues de ce clone qui contient également des régions répétées à chaque extrémité. L'alignement des séquences expérimentales correspondant aux régions 5' et 3' de l'ARN génomique reconstruit avec l'ADN du clone RG083M05 [5'(5-RG-28000-28872) et 3'(3-RG-37500-38314)] a permis de déduire une séquence LTR et d'identifier des éléments caractéristiques des rétrovirus, notamment ceux impliqués dans la transcription inverse, à savoir PBS en aval du LTR 5' et le PPT en amont du LTR 3' (cf Figure 5).

On remarque que l'élément U3 est extrêmement court en comparaison de celui observé chez les rétrovirus de type C des mammifères, et est comparable en taille à la région U3 généralement décrite chez les rétrovirus de type D et les rétrovirus aviaire. La région correspondant aux bases 2364 à 2720 du clone cl.PH74 (SEQ ID NO: 7) a été amplifiée par PCR et sous-clonée dans le vecteur pCAT3 (Promega) afin de réaliser l'évaluation de l'activité promotrice. Une activité significative a été trouvée dans des cellules HeLa par la méthode dite du "CAT assay" montrant la fonctionnalité de la séquence promotrice du LTR.

La région PBS est homologue au PBS des rétrovirus aviaires.

## Exemple 5

### Organisation génétique et régulation de l'expression

#### Organisation sous forme ADN

Des amplifications PCR ont été réalisées sur des clones HERV-W entiers récupérés sur banque génomique humaine (voir exemple 1 pour le mode d'obtention), en utilisant les couples d'oligonucléotides suivants :

U5 4992 (SEQ ID NO: 16), GAG 4619 (SEQ ID NO: 17)

GAG 4782 (SEQ ID NO: 18), POL 3167 (SEQ ID NO: 19)

POL 3390 (SEQ ID NO: 20), POL 5144 (SEQ ID NO: 21)

POL 5145 (SEQ ID NO: 22), U5 4991 (SEQ ID NO: 23).

Les PCR sont réalisées dans les conditions suivantes :

5 Oligonucléotides à la concentration de 0,33 microMolaire

Tampon TAQ polymérase Boehringer 1X

0,5 unité de TAQ polymérase Boehringer

Mélange de dNTP à 0,25 mM chacun

0,5 mg d'ADN humain

10 Volume final 100 µl

Conditions de PCR (95°C, 5 min) x 1, (95°C, 30 sec + 54°C, 30 sec + 72°C 3 min) x 35.

Les produits de PCR ont ensuite été déposés sur gel d'agarose 1% pour être analysés après migration.

15 L'ensemble des PCR donne des fragments d'amplification de taille attendue, excepté pour la PCR LTR-4991--gag-4619 qui donne un fragment de taille supérieure d'environ 2 Kb par rapport à la taille attendue (déduite à partir des cdNA de la banque placentaire). La reconstitution de  
20 HERV-W sous forme ADN endogène représente donc une entité d'environ 10 Kb.

Après clonage, séquençage et analyse de la PCR-4992 gag-4619, on constate la présence d'une région d'insertion entre LTR et gag de SEQ ID NO: 12 (clone  
25 cl.6A5). Cette région ne correspond pas à une région traditionnelle non traduite d'un rétrovirus : pas de région Ψ ni de PBS.

Les produits de PCR pol-3390, pol-5144 ont été également clonés et deux des clones obtenus ont été  
30 séquencés. Le résultat de ces séquences est donné par les clones cl.7A20 (SEQ ID NO: 13) et cl.7A21 (SEQ ID NO: 14). La comparaison de ces deux séquences nucléotidiques donne un score de 90% d'homologie pour la région concernée, montrant ainsi la variabilité de HERV-W chez un même  
35 individu.

HERV-W sous forme ADN est proposé la Figure 2.

Organisation générale : processus de transcription  
 Les différents clones ADNc étant obtenus, des  
 résultats acquis en PCR sur ADN, on déduit :

- 5        - une organisation ADN de 10 Kb possédant une  
 séquence d'insertion de 2 Kb entre LTR et gag.

Le résultat de PCR sur ADN montrant la présence  
 d'un insert de 2 Kb entre les régions LTR et gag suggère  
 que les ADNc isolés dans le placenta proviennent de  
 10 l'expression d'un génome de type RG083M05.

- une organisation ARN de 8 Kb résultant d'une  
 transcription de 10 Kb suivie d'un épissage entre LTR et  
 gag permettant de restaurer une continuité RF (Région  
 Flanquante) 5' gag, et donnant ainsi un ARN de 8 Kb tel  
 15 que mis en évidence en Northern Blot.

Les sondes gag (Pgag-LB19, SEQ ID NO: 30) et  
 protéase (Ppro-E, SEQ ID NO: 32) révèlent un ARN de taille  
 voisine à 8 Kb, la sonde Penv-C15 (SEQ ID NO: 31) révèle  
 en plus un ARN voisin de 3,1 Kb. Deux sondes définies dans  
 20 la région 5' non traduite, obtenues par le criblage de la  
 banque cDNA relaté ci-dessus (sonde P5'-gag-cl.6A2 dérivée  
 du clone cl.6A2 et sonde P5'-env-cl.24.4 dérivée du clone  
 cl.24.4) révèlent les deux précédents ARN et un ARN  
 d'environ 1,3 Kb. Cette distribution des ARNs est typique  
 25 de transcrits de rétrovirus complexes : un ARN génomique  
 codant pour gag-pro-pol, un ARN sous-génomique codant pour  
 l'enveloppe, et un/des ARN multi-épissé(s) codant  
 potentiellement pour des gènes de régulation.

La demie vie d'un tel ARN (LTR-R-U5-Insertion-GAG-  
 30 POL-ENV-U3-R-HERV-W) est vraisemblablement très courte,  
 car aucun ARN de 10 Kb n'est détecté en Northern Blot. Par  
 analyse et comparaison de séquences, les sites potentiels  
 donneurs (DS1 et DS2) et accepteurs (AS1 à AS3) d'épissage  
 ont été définis et décrits dans la Figure 2.

**Exemple 6****Transcription dans des tissus sains**

Différents tissus humains sains ont été testés par  
 5 une technique de Northern Blot (Human Multiple Tissue  
 Northern Blot, Clontech cat# 7760-1), à l'aide des sondes  
 Ppol-MSRV (SEQ ID NO: 29), Pgag-LB19 (SEQ ID NO: 30),  
 Penv-C15 (SEQ ID NO: 31), Ppro-E (SEQ ID NO: 32), P5'-gag-  
 cl.6A2 et P5'-env-cl.24.4, marquées comme décrit dans  
 10 l'exemple 1. Les expériences ont été réalisées en suivant  
 les recommandations des fabricants, et les  
 autoradiographies ont été exposées 5 jours. L'analyse des  
 résultats révèle des produits de transcription uniquement  
 dans le placenta, et dans aucun des autres tissus humains  
 15 testés (coeur, cerveau, poumon, foie, muscle squelettique,  
 rein et pancréas).

Par une technique de Dot Blot ARN (Clontech :  
 Human RNA Master Blot Cat# 7770-1), et en utilisant le  
 protocole expérimental préconisé par le fabricant, une  
 20 quarantaine d'autres tissus, dont des tissus foetaux, ont  
 été testés : seul le placenta donne une réponse spécifique  
 après hybridation avec les sondes Pgag-LB19  
 (SEQ ID NO: 30) et Penv-C15 (SEQ ID NO: 31).

On constate qu'un signal est observé dans le rein  
 25 en Dot-Blot ARN, ce qui est infirmé par l'analyse en  
 Northern Blot.

**Exemple 7**

30 **Identification d'un ARNm codant pour une enveloppe  
 et les moyens de le détecter spécifiquement**

Le criblage d'une banque d'ADNc placentaire à  
 l'aide d'une sonde définie dans la région 5' non traduite  
 35 a permis d'isoler un ADNc défini par une région 5' non  
 traduite (5' NTR), une jonction d'épissage, une séquence

codante, une région 3' non traduite (3' NTR) et une queue polyadénylée, cl.PH74 (SEQ ID NO: 7). Ce clone correspond à un ARN épissé codant pour une enveloppe. Par comparaison de séquences entre ce cDNA et le modèle de HERV-W endogène  
 5 proposé selon Figure 2, on identifie une jonction d'épissage sur l'ARNm, jonction d'épissage mettant en continuité la région 5' NTR et le gène env, conduisant à l'élaboration d'un ARN sous génomique épissé codant pour le gène d'enveloppe. Ces informations ont permis de  
 10 définir un oligonucléotide spécifique de cet ARNm, en choisissant une localisation située sur le site d'épissage (Oligo 5307, selon SEQ ID NO: 24).

La mise en évidence de cette région de jonction permet d'établir un procédé de discrimination entre ARN et  
 15 ADN rétroviral endogène, en utilisant dans une PCR un oligonucléotide défini sur cette région de jonction, notamment un oligonucléotide choisi dans le gène env (Oligo 4986, selon SEQ ID NO: 25).

Les PCR sont réalisées dans les conditions  
 20 suivantes :

Oligonucléotides à la concentration de  
 0,33 microMolaire

Tampon TAQ polymérase Boehringer 1X  
 0,5 unité de TAQ polymérase Boehringer  
 25 Mélange de dNTP à 0,25 mM chacun  
 0,5 mg d'ADN humain  
 Volume final 100 µl

Sur 10 ADN différents testés, ce type de PCR n'a pas permis d'obtenir de produits d'amplification. Par  
 30 contre sur ADNc issu d'ARN placentaire ou de cellules exprimant HERV-W, cette PCR donne un produit d'amplification. Ce résultat confirme donc la nature spécifiquement ARN de ce fragment sous-génomique.

### Exemple 8

#### Identification de séquences codantes, contenues dans un ARNm spécifique

5 La stratégie d'épissage décrite dans l'exemple 5 est compatible avec la présence de trois trames de lecture ORF1 (SEQ ID NO: 33), ORF2 (SEQ ID NO: 34) et ORF3 (SEQ ID NO: 35) (cf Figure 6).

10 Le criblage d'une banque d'ADNc placentaire a permis d'isoler un ADNc (SEQ ID NO: 7, cl.PH74) défini par une région 5' non traduite (5' NTR), une jonction d'épissage, une séquence codante, une région 3' non traduite (3' NTR) et une queue polyadénylée. La séquence codante est de 538 acides aminés (SEQ ID NO: 33). Les  
15 analyses effectuées sur banques de données permettent de mettre en évidence des caractéristiques d'une enveloppe rétrovirale complète. : début de traduction d'une polyprotéine d'enveloppe, d'un peptide leader fortement hydrophobe d'environ 21 acides aminés, d'une protéine de  
20 surface SU, d'une protéine transmembranaire TM. Ces deux entités protéiques présentent différents sites potentiels de glycosylation. Au sein de la protéine TM, on identifie une région immunosuppressive.

22 pb et 95 pb en amont du site accepteur  
25 d'épissage, on a trouvé respectivement deux codons d'initiation susceptibles de diriger la synthèse de 52 AA (ORF2, SEQ ID NO: 34) et de 48 AA (ORF3, SEQ ID NO: 35). ORF2 consiste en une partie de l'extrémité carboxy-terminale de env et ORF3 correspond à une traduction  
30 différente mais chevauchante.

Aucune homologie significative n'a été retrouvée par interrogation "blast". Cependant une interrogation LFASTA dans une sous-banque de donnée limitée aux Rétroviridae, ORF2 et ORF3 ont montré un pourcentage  
35 d'identité de 35 % avec, respectivement, Rex du virus T-

lymphotrope humain et primate, et avec Tat du virus simien de l'immunodéficience.

5

### Exemple 9

#### Complexité de la famille HERV-W

Le nombre de copies présentes dans le génome humain de chacune des séquences est évalué par une  
10 technique de Dot Blot, à l'aide des sondes Pgag-LB19 (SEQ ID NO: 30), Ppro-E (SEQ ID NO: 32) et Penv-C15 (SEQ ID NO: 31).

Chacune des sondes est dénaturée et déposée sur une membrane Hybond N+ à raison de 2,5, 5, 10, 25, 50,  
15 100 pg par dépôt. 0,5 mg d'ADN humain sont également déposés sur la même membrane. Les membranes sont séchées 2 heures sous vide à 80°C. Les membranes sont ensuite hybridées avec la sonde déposée. Les techniques de marquage des sondes, d'hybridation et de lavage des  
20 membranes sont les mêmes que pour le Southern Blot. Après autoradiographie des membranes, on constate des niveaux d'intensité de signal proportionnels aux dépôts sur membrane. Après découpage des zones d'hybridation, un comptage en scintillation est réalisé. Par comparaison  
25 entre la gamme de dilution de la sonde déposée sur membrane et le résultat obtenu avec l'ADN humain, on peut évaluer le nombre de copie par génome haploïde de chacune des régions couvertes par les sondes :

- le nombre de gag endogène est évalué de 56 à 112  
30 copies (76)

- le nombre de protéase endogène est évalué de 166 à 334 copies (260)

- le nombre de env endogène est évalué inférieur à 52 copies (13).

35

Le criblage de  $10^6$  clones d'une banque d'ADN placentaire humain (Clontech cat# H15014b) a permis de



dénombrer 144 clones reconnus par la sonde Pgag-LB19, et 64 clones reconnus par la sonde Penv-C15. 13 clones hybridés conjointement par les sondes Penv-C15 et Pgag-LB19 ont été isolés, confirmant la présence de 5 plusieurs copies d'un génome possédant à la fois gag et env, sans considération de fonctionnalité.

Le matériel nucléaire, les séquences 10 nucléotidiques, et les peptides ou protéines éventuellement exprimées par lesdits matériels et séquences, peuvent être utilisés pour détecter, prévoir, traiter et suivre toute maladie auto-immune, et les pathologies qui lui sont associées, ainsi que des cas de 15 grossesse pathologique ou d'insuccès de grossesse.

En effet, les données objectives et expérimentales permettent de relier rétrovirus et maladies auto-immunes et rétrovirus et perturbations de la grossesse :

(1) des mécanismes communs sont mis en oeuvre dans 20 les pathologies rétrovirales et dans des maladies auto-immunes (présence d'auto-anticorps, de complexes immuns, infiltration cellulaire de certains tissus, troubles neurologiques).

(2) des désordres pathologiques comparables à 25 certaines maladies auto-immunes apparaissent lors des infections par les rétrovirus HIV et HTLV (syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde...).

(3) une activité transcriptase inverse a été 30 détectée et des particules de type rétroviral ont été observées dans les surnageants de cultures cellulaires de patients atteints de sclérose en plaques (Perron et coll, Res. Virol. 1989; 140: 551-561 / Lancet 1991; 337: 862-863 / Res. Virol. 1992; 143: 337-350) ou de polyarthrite 35 rhumatoïde.

(4) des pathologies animales inflammatoires chroniques ou auto-immunes sont liées aux rétrovirus endogènes; certaines d'entre elles sont utilisées comme modèles animaux de maladies humaines (diabète insulino-  
5 dépendant, lupus érythémateux disséminé).

(5) des taux significatifs d'anticorps anti-rétrovirus endogènes ont été décrits dans le cadre de maladies auto-immunes, systémiques ou inflammatoires; d'autres données dans ce sens ont été communiquées par  
10 plusieurs auteurs au IVème meeting européen sur les rétrovirus endogènes (Uppsala, octobre 1996). D'après Venables (communiqués du IVème meeting européen sur les rétrovirus endogènes, Uppsala, octobre 1996), on retrouve un taux d'anticorps anti-HERV-H significativement élevé  
15 pendant la grossesse mais aussi dans le cadre de divers désordres auto-immuns tels que le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde, sans toutefois qu'une preuve de son implication directe puisse être apportée à ce jour.

20 L'implication des rétrovirus dans le phénomène d'auto-immunité reste compatible avec le caractère multifactoriel des maladies auto-immunes, systémiques ou inflammatoires qui confrontent des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et infectieux.

25 Les particules observées dans les surnageants de cultures cellulaires de patients atteints de sclérose en plaques (Perron et coll, Res. Virol. 1989; 140: 551-561 / Lancet 1991; 337: 862-863 / Res. Virol. 1992; 143: 337-350) ou de polyarthrite rhumatoïde (données non publiées)  
30 peuvent résulter de l'expression: (i) d'un rétrovirus endogène compétent pour la réplication, (ii) de plusieurs rétrovirus endogènes défectifs coopérant par un phénomène de transcomplémentation ou (iii) d'un rétrovirus exogène.

Toutes ces observations permettent d'utiliser et  
35 considérer les matériels biologiques précédemment décrits,

comme marqueur d'une maladie auto-immune ou de perturbations de la grossesse.

En particulier, les techniques de marquage suivantes sont considérées :

- 5           - balayage du génome humain avec des sondes d'hybridation à forte stringence, dérivées du matériel nucléique précédemment décrit,
- amplification directe d'ADN génomique par PCR, en utilisant des amorces spécifiques pour la région
- 10 considérée
- analyse des régions flanquantes de gènes cellulaires étrangers.

## REVENDEICATIONS

1/ Matériel nucléaire de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins partiellement fonctionnel ou non fonctionnel, dont le  
5 génome comprend une séquence nucléotidique de référence choisie dans le groupe incluant les séquences SEQ ID NOs: 1 à 15, leurs séquences complémentaires, et leurs séquences équivalentes, notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100  
10 monomères contigus, au moins 70% et préférentiellement au moins 90% d'homologie avec respectivement lesdites séquences SEQ ID NOs: 1 à 15.

2/ Matériel nucléaire de type génomique rétroviral, à l'état isolé ou purifié, au moins  
15 partiellement fonctionnel ou non fonctionnel, dont le génome comprend une séquence nucléotidique de référence, codant pour tout polypeptide présentant, pour toute suite contigüe d'au moins 30 acides aminés, au moins 80%, et de préférence au moins 90% d'homologie avec une séquence  
20 peptidique susceptible d'être codée par au moins une partie fonctionnelle de la séquence nucléotidique de référence selon la revendication 1.

3/ Matériel nucléaire de type génomique rétroviral selon l'une quelconque des revendications 1 et 2,  
25 comprenant un fragment nucléaire inséré entre deux séquences correspondant respectivement à la région LTR et au gène gag de la structure génomique rétrovirale, notamment un fragment nucléaire constitué par ou comprenant la séquence SEQ ID NO: 12.

30 4/ Matériel nucléaire de type rétroviral sous-génomique, constitué par une séquence nucléotidique identique à SEQ ID NO: 11, avec au moins une délétion, telle qu'une séquence choisie parmi SEQ ID NOs: 7 à 9.

5/ Matériel nucléaire selon l'une quelconque des  
35 revendications 1 et 4, comprenant au moins une séquence

nucléotidique fonctionnelle codant pour au moins une protéine rétrovirale.

6/ Matériel nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 et 4, comprenant au moins une séquence  
5 nucléotidique de régulation.

7/ Fragment nucléotidique d'au moins 100 bases, comprenant une séquence nucléotidique choisie dans le groupe comprenant :

a) toutes les séquences nucléotidiques, partielles  
10 et totales d'un matériel nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6

b) toutes les séquences nucléotidiques, partielles et totales d'un clone choisi dans le groupe incluant les clones :

- 15           - cl.6A2     (SEQ ID NO: 1)
- cl.6A1     (SEQ ID NO: 2)
- cl.7A16    (SEQ ID NO: 3)
- cl.Pi22    (SEQ ID NO: 4)
- cl.24.4    (SEQ ID NO: 5)
- 20           - cl.C4C5    (SEQ ID NO: 6)
- cl.PH74    (SEQ ID NO: 7)
- cl.PH7     (SEQ ID NO: 8)
- cl.Pi5T    (SEQ ID NO: 9)
- cl.44.4    (SEQ ID NO: 10)
- 25           - HERV-W    (SEQ ID NO: 11)
- cl.6A5     (SEQ ID NO: 12)
- cl.7A20    (SEQ ID NO: 13)
- cl.7A21    (SEQ ID NO: 14)
- LTR        (SEQ ID NO: 15)

30           c) les séquences respectivement complémentaires aux séquences selon a) et b)

d) les séquences respectivement équivalentes aux séquences selon a) à c), notamment les séquences nucléotidiques présentant, pour toute suite de 100  
35 monomères consécutifs, une identité de 90%, et de référence au

moins 70%, par exemple au moins 90% d'homologie avec les séquences a) à c).

8/ Sonde nucléique de détection d'un matériel nucléique, inséré ou non dans un acide nucléique, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un fragment nucléique selon la revendication 7.

9/ Sonde selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend un marqueur.

10/ Amorce nucléique pour l'amplification par polymérisation d'un ARN ou d'un ADN, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence nucléotidique susceptible de s'hybrider spécifiquement sur un matériel nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un fragment nucléique selon la revendication 7.

11/ Sonde nucléique ou amorce nucléique caractérisée en ce qu'elle est constituée par une séquence nucléotidique choisie dans le groupe incluant SEQ ID NOS: 16 à 28.

12/ ARN ou ADN, et notamment vecteur de réplication, comprenant un fragment nucléotidique selon la revendication 7.

13/ Peptide codé par tout cadre de lecture ouvert appartenant à un fragment nucléotidique selon la revendication 7, notamment polypeptide, par exemple oligopeptide formant un déterminant antigénique reconnu par des sera de patients affectés par une maladie auto-immune, ou une pathologie qui lui est associée, ou par des patientes ayant une grossesse pathologique ou un insuccès de grossesse.

14/ Peptide selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il est codé par un fragment nucléotidique comprenant un cadre de lecture ouvert codant pour une ou des protéines ENV rétrovirales.

15/ Utilisation d'un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou d'un fragment nucléotidique selon la revendication 7, ou d'un peptide selon la revendication 13 ou 14, comme marqueur moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, ou d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

16/ Utilisation d'un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou d'un fragment nucléotidique selon la revendication 7, comme marqueur chromosomique d'une susceptibilité à une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, ou d'un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

17/ Utilisation d'un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou d'un fragment nucléotidique selon la revendication 7, comme marqueur de proximité d'un gène de susceptibilité à une maladie auto-immune ou à une pathologie qui lui est associée, ou à un risque d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse.

18/ Procédé de marquage moléculaire d'une maladie auto-immune ou d'une pathologie qui lui est associée, d'une grossesse pathologique ou d'un insuccès de grossesse, caractérisé en ce qu'on identifie et/ou quantifie dans tout matériel biologique corporel, notamment fluide corporel, tout fragment nucléotidique selon la revendication 7, soit sous forme d'ARN, soit sous forme d'ADN.

19/ Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce qu'on détecte dans ledit matériel biologique corporel, des cellules exprimant le fragment nucléotidique selon la revendication.

20/ Composition diagnostique ou thérapeutique comprenant un matériel nucléique selon les revendications 1 à 6, ou un fragment nucléotidique selon la revendication 7, ou un peptide selon la revendication 13 ou 14.

FIG 1

sonde pol-MSRV (678 bp)

cl.6A1 (2938 bp)

cl.6A2 (1321 bp)

cl.7A16 (1422 bp)

cl.Pi5T (3351 bp)

cl.Pi22 (2006 bp)

cl.44.4 (2372 bp)

cl.24.4 (1948 bp)

cl.PH74 (2764 bp)

cl.PH7 (666 bp)

ARN  
génomique  
reconstruit

(7582 nt)

5'UTR GAG POL ENV 3'UTR

0 1 2 3 4 5 6 7 8

Nucleotides ( $\times 10^3$ )

AAAAAAAAA

AAAAAAAAA



FIG 2

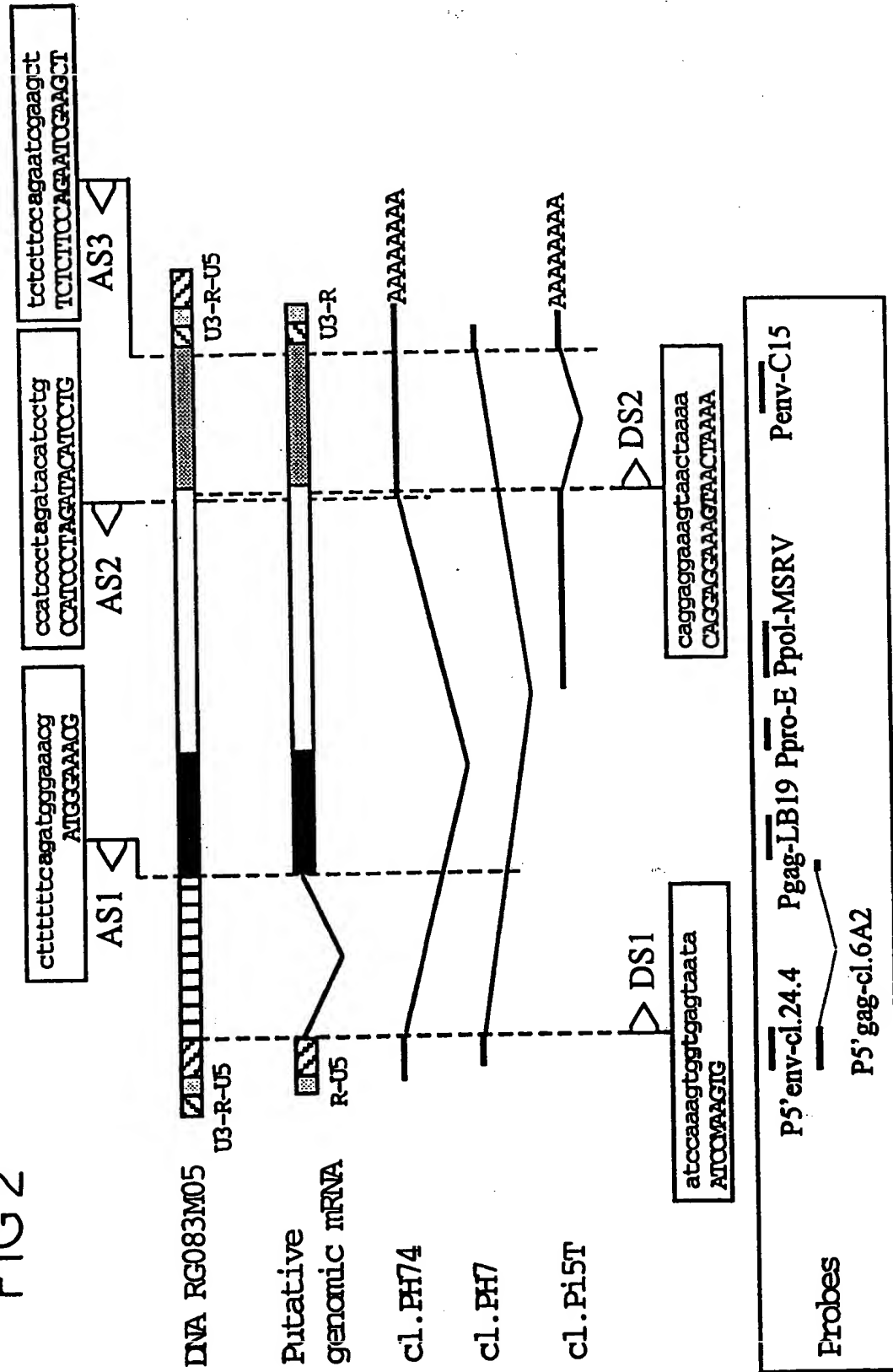


FIG.

	kB	-Noms	Similitudes	Répétitions	ORFs
1	—	ARN Recons		oui	538
2	—	RG083M05 [7]	96%	oui	538
4	—	BAC378 [14]	88%	oui	non
6	—	Q11M15 [21]	89%	oui	413 et 305
3	—	U134E6 [x]	88%	non	non
91	—				

FIG 4A

LTR

0.02

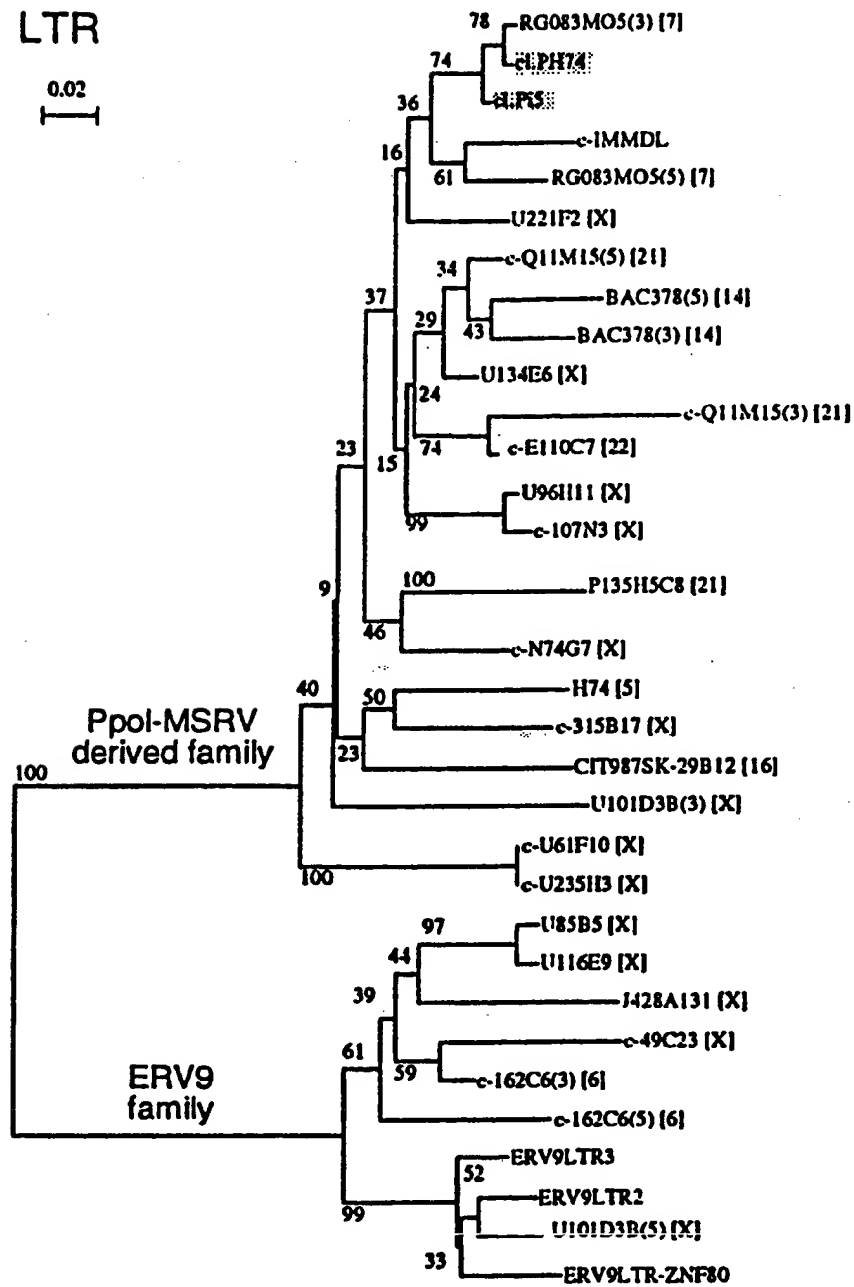


FIG 4 B

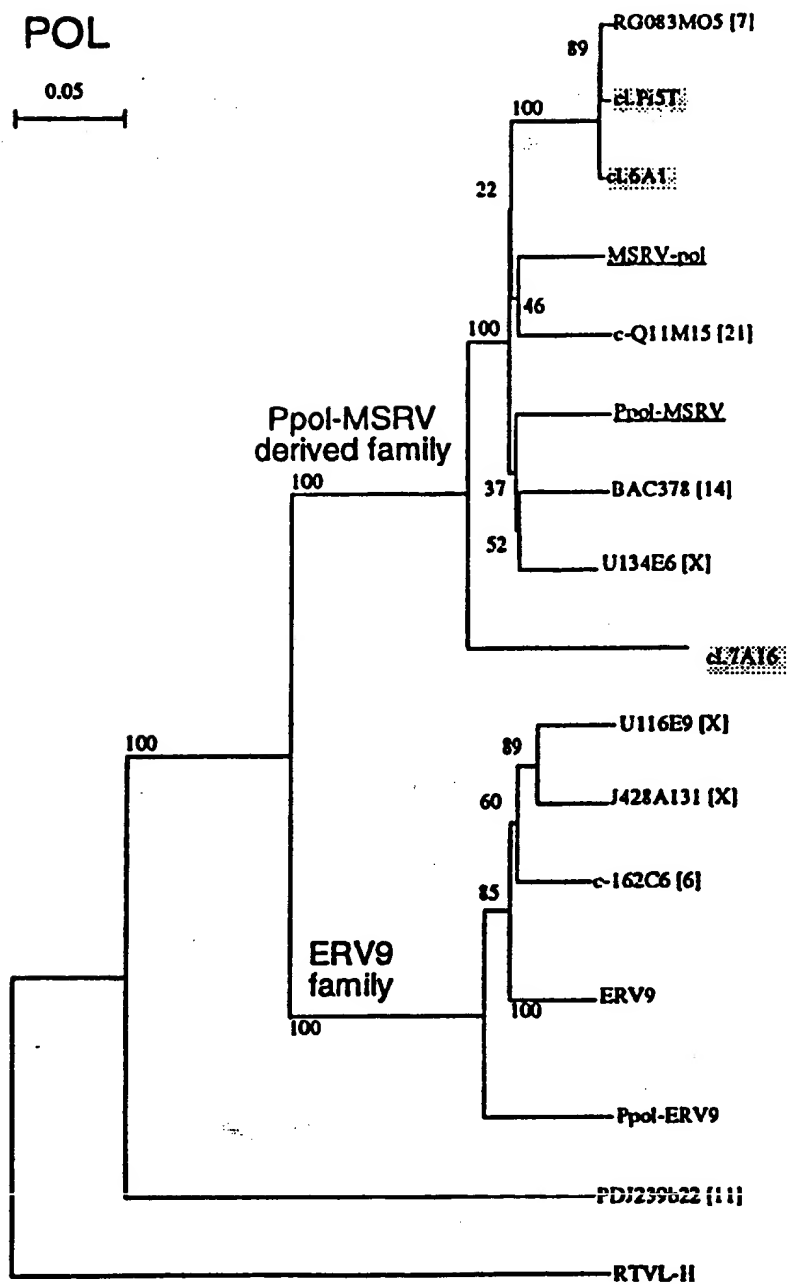
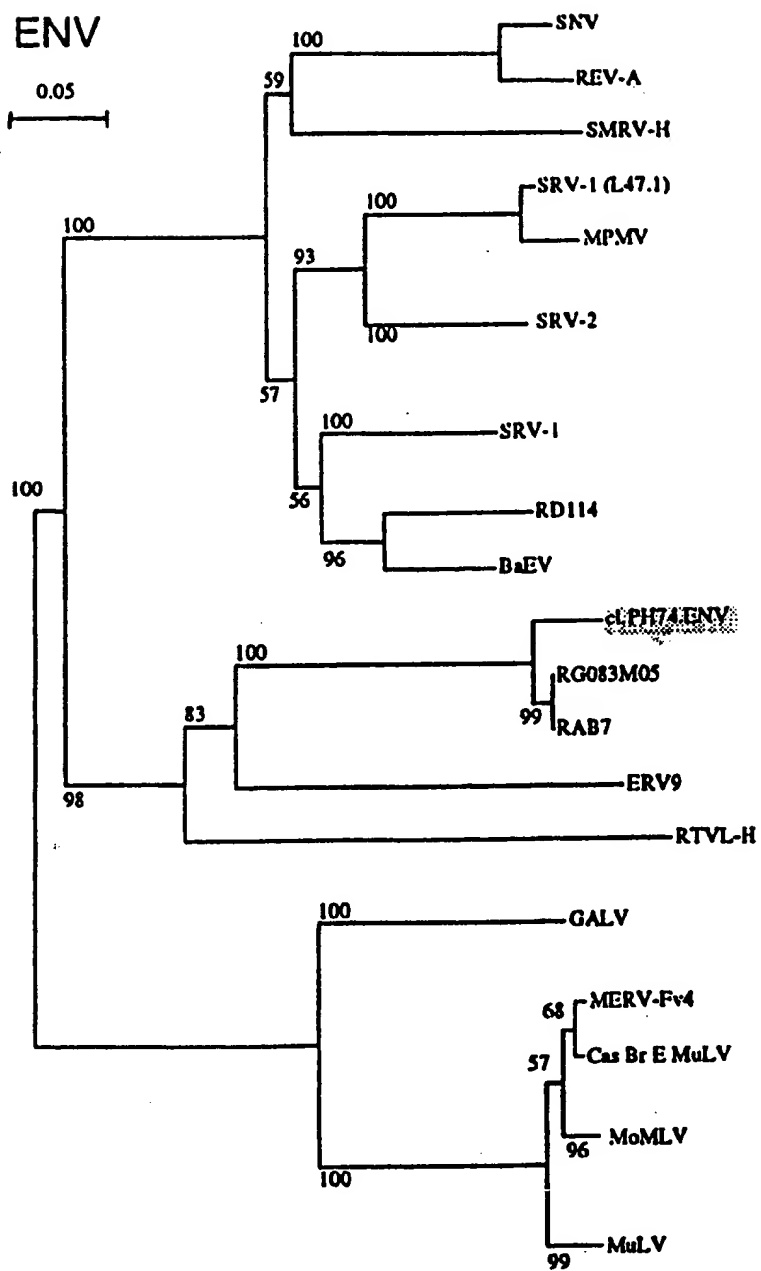


FIG 4C



GAG--CTGTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	465
GAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	452
GAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	425
GAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	425
GAG--CTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	427
GAG--CTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	192
GAG--CTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	121
GAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	78
-----[polyA]-----<----->-----U5-----	
GAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTCGCACTGCACTCTCTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTCGAGCTGAGCTTTTTCCTCAdCGTCCACCACTGCTGTTTGCCACCA	400



ORF1: ENV 538 AA) FIG

```

<--- L --->--- SU
MGLPYHIFLC SVLSPCFTLTAPPPCRCMTSSSPHPEFLWRMQRPGNIDAPSYRSLSKGTP 60
A FT V S YQ C
TFTAHTHMPRNCYHSATLCMHANTHYWTGKMINPSCPGGLGVTVCWTFYFTQTGMSDGGGV 120
QDQAREKHVKEVISQLTG VHGTS SPYKGLDLSKLHETLRTHTRLVSLFNTTLTGLHEVSA 180
R
QNPTNCWICLPLNFRPYVSI PVPEQWNNFSTEINTTSVLVGPLVSNVEITHTSNLTCVKF 240
L
SNTTYTTNSQCIRWVTPPTQIVCLPSGIFVCGTSA YRCLNGSSESMCFLSFLVPPMAIY 300
T
--->--- TM
TEQDLYSYVISKPRNKRVPILPFVIGAGVLGALGTGIGGITTTSTQFYKLSQELNGDMER 360
VADSLVTLQDQLNSLA AVVLQNRRLDLLTAERGGTCLRLGEECCYYVNQSGIVTEKVEE 420
R S K
IPDRIQRIAEELRNTGPGWLLSRWMPWILPFLGPLAAIILLLLFGPCIFDLLVNFVSSRI 480
R R Q N
EAVKLQMEPKMQSKTKIYRRPLDRPASPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLLRPNSAGSS 538
---
```

## ORF2 (52AA)

MEPKMQSKTKIYRRPLDRPVSPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLLRPNSAGSS-

Alignement ORF2 et Rex PLLV-L

```

ORF2          KIY-RRPLDRPASPRSDVNDIKGTPPEEISAAQPLLRP
++Y LD P SP ++ P S QPLLRP
Rex PTLV-L (B53482) RLYNTLSLDSPPSPPKELPA-----PSRFSPQPLLRP
```

## ORF3 (48AA)

MLMTSKAPLLRKSQ LHNLYYAPIQQEAVRAVVGQPPQHLGFPVEMGD

Alignement ORF3 et Tat SIV-AGM

```

ORF3          MTSKAPLLRKSQ LHNLYYAPIQQEAVRAVVGQPPQ
+T AP R+ ++ +L AP+Q +++ G+ Q
Tat SIV-AGM(p05913) VTYHAPRTRRKKIRSLNLAPLQHQSISTKWGRDQ
```



## LISTAGE DE SEQUENCES

## (1) INFORMATIONS GENERALES:

## 5 (i) DEPOSANT:

- (A) NOM: BIO MERIEUX
- (B) RUE: CHEMIN DE L'ORME
- (C) VILLE: MARCY L'ETOILE
- (E) PAYS: FRANCE

10 (F) CODE POSTAL: 69280

(ii) TITRE DE L' INVENTION: MATERIEL NUCLEIQUE DE TYPE GENOMIQUE  
RETROVIRAL ENDOGENE, ASSOCIE A UNE MALADIE AUTO-IMMUNE ET/OU A DES  
PERTURBATIONS DE LA GROSSESSE ; UTILISATION EN TANT QUE MARQUEUR

15

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 35

(iv) FORME DECHIFFRABLE PAR ORDINATEUR:

- (A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk
- 20 (B) ORDINATEUR: IBM PC compatible
- (C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS
- (D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (OEB)

25 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 1321 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- 30 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

35 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

5 CAACAATCGG GATATAAACC CAGGCATTCG AGCTGGCAAC AGCAGCCCCC CTTTGGGTCC 60  
 CTTCCCTTTG TATGGGAGCT GTTTTCATGC TATTTCACTC TATTAAATCT TGCAACTGCA 120  
 CTCTTCTGGT CCATGTTTCT TACGGCTCGA GCTGAGCTTT TGCTCACCGT CCACCACTGC 180  
 10 TGT TTGCCAC CACCGCAGAC CTGCCGCTGA CTCCCATCCC TCTGGATCCT GCAGGGTGTC 240  
 CGCTGTGCTC CTGATCCAGC GAAGCGCCCA TTGCCGCTCC CAATTGGGCT AAAGGCTTGC 300  
 CATTGTTCTT GCACGGCTAA GTGCCTGGGT TTGTTCTAAT TGAGCTGAAC ACTAGTCACT 360  
 15 GGGTTCCATG GTTCTCTTCT GTGACCCACG GCTTCTAATA GAACTATAAC ACTTACCACA 420  
 TGGCCCAAGA TTCCATTCCT TGGAATCCGT GAGGCCAAGA ACTCCAAGTC AGAGAATACG 480  
 20 AAGCTTGCCA CCATCTTGGA AGCGGCCTGC TACCATCTTG GAAGTGGTTC ACCACCATCT 540  
 TGGGAGCTCT GTGAGCAAGG ACCCCCCGGT AACATTTTGG CAACCACGAA CGGACATCCA 600  
 AAGTGATGGG AAACGTTCCC CGCAAGACAA AAACGCCCTT AAGACGTATT CTGGAAAATT 660  
 25 GGAACAATT TGACCCTCAG AACTAAGAA AGAAACGACT TATATTCTTC TGCAGTGCCG 720  
 CCTGGCACTC CTGAGGGAAG TATAAATTAT AACACCATCT TACAGCTAGA CCTCTTTTGT 780  
 30 AGAAAAGGCA AATGGAGTGA AGTGCCATAA GTACAACTT TCTTTTCATT AAGAGACAAC 840  
 TCACAATTAT GTAAAAAGTG TGATTTATGC CCTACAGGAA GCCTTCAGAG TCTACCTCCC 900  
 TATCCCAGCA TCCCCGACTC CTTCCCCACT TAATAAGGAC CCCCCTTCAA CCCAAATGGT 960  
 35 CCAAAAGGAG ATAGACAAAA GGGTAAACAG TGAACCAAAG AGTGCCAATA TTCCCCAATT 1020

ATGACCCCTC CAAGCAGTGG GAGGAAGAGA ATTCGGCCCA GCCAGAGTGC ATGTGCCTTT 1080

TTCTCTCCCA GACTTAAAGC AAATAAAAC AGACTTAGGT AAATTCTCAG ATAACCCTGA 1140

5

TGGCTATATT GGTGTTTTAC AAGGGTTAGG ACAATTCTTT GATCTGACAT GGAGAGATAT 1200

ATATGTCACT GCTAAATCAG AACTAACCC CAAATGAGAG AAGTGCCACC ATAACGCAG 1260

10 CCTGAGAGTT TGGCGATCTC TGGTATCTCA GTCAGGTCAA TGATAGGATG ACAACAGAGG 1320

A

1321

15 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2938 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

20

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

25

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

CAACGACGGA CATCCAAAGT GATGGGAAAC GTTCCCCGCA AGACAAAAC GCCCCTAAGA 60

30

CGTATTCTGG AGAATTGGGA CCAATTTGAC CCTCAGACAC TAAGAAAGAA ACGACTTATA 120

TTCTTCTGCA GTGCCGCTG GCACTCCTGA GGGAAGTATA AATTATAACA CCATCTTACA 180

35

GCTAGACTTC TTTTGTAGAA AAGGCAAATG GAGTGAAGTG CCATAAGTAC AAACCTTCTT 240

TTCATTAAGA GACAACTCAC AATTATGTAA AAAGTGTGAT TTATGCCCTA CAGGAAGCCT 300  
 TCAGAGTCTA CCTCCCTATC CCAGCATCCC CGACTCCTTC CCCAACTAAT AAGGACCCCC 360  
 5 CTTCAACCCA AATGGTCCAA AAGGAGATAG ACAAAGGGT AAACAGTGAA CCAAAGAGTG 420  
 CCAATATTCC CCAATTATGA CCCCTCCCAA GCAGTGGGAG GAAGAGATTC GGCCCAGCCA 480  
 GAGTGCATGT GCTTTTTCTT CTCCCAGACT TAAAGCAAAT AAAACAGAC TTAGGTAAAT 540  
 10 TCTCAGATAA TCCTGATGGC TATATTGATG TTTTACAAGG GTTAGGACAA TTCTTTGATC 600  
 TGACATGGAG AGATATAATG TCACTGCTAA ATCAGACACT AACCCCAAAT GAGAGAAGTG 660  
 15 CCACCATAAC TGCAGCCTGA GAGTTTGGCG ATCTCTGGTA TCTCAGTCAG GTCAATGATA 720  
 GGATGACAAC AGAGGAAAGA GATGATCCCC ACAGCCAGCA AGCAGTTCCC AGTCTASACC 780  
 CTCATTGGGG ACACAGAAAT CAGTAACATG GGAGATTGGT GCTGCAGACA TTTGCTAACT 840  
 20 TGTGTGCTAC AAGGACTAAG GAAACTACG AAGAAATCT ACGAATTACT CAATGATGTC 900  
 CACCATAACA CAGGGGAAGG GAAGAAAATC CTAAGGAGAG CTAAGGGAGG 960  
 25 CATTGAGGAA GCGTGCCTCT CTGTACCTG ACTCTTCTGA AGGCCAACTA ATCTTAAAGC 1020  
 GTAAGTTTAT CACTCAGTCA GCTGCAGACA TTAGAAAAA CTTCAAAGT CTGCCGTAGG 1080  
 CCCGGAGCAA AACTTAGAAA CCCTATTGAA CTTGGCAACY TCGGTTTTTT ATAATAGAGA 1140  
 30 TCAGGAGGAG CAGGCGGAAC AGGACAAACG GGATTAAAAA AAAGGCCACC GCTTTAGTCA 1200  
 TGACCCCTCAG GCAAGTGGAC TTTGGAGGCT CTGGAAAAGG GAAAAGCTGG GCAAATTGAA 1260  
 35 TGCCTAATAG GGCTTGCTTC CAGTGCGGTC TACAAGGACA CTTTAAAAA GATTGTCCAA 1320

GTAGAAGTAA GCCGCCCTT CGTCCATGCC CCTTATTTCAGGGAATCAC TGGAAGGCC 1380

ACTGCCCCAG GGGACAAAGG TCTTTTGAGT CAGAAGCCAC TAACCAGATG ATCCAGCAGC 1440

5 AGGACTGAGG GTGCCTGGGG CAAGCGCCAT CCCATGCCAT CACCCTCACA GAGCCCTGGG 1500

TATGCTTGAC CATTGAGGGC CAGGAAGGTT GTCTCCTGGA CACTGGTGCG GTCTTCTTAG 1560

TCTTACTCTT CTGTCCCGGA CAACTGTCCT CCAGATCTGT CACTATCTGA GGGGGTCCTA 1620

10 AGACGGGCAG TCACTAGATA CTTCTCCCAG CCACTAAGTT ATGACTGGGG AGCTTTATTC 1680

TTTTCACATG CTTTTCTAAT TATGCTTGAA AGCCCCACTA CTTGTTAGG GAGAGACATT 1740

15 CTAGCAAAAG CAGGGGCCAT TATACACCTG AACATAGGAG AAGGAACACC CGTTTGTTGT 1800

CCCCTGCTTG AGGAAGGAAT TAATCCTGAA GTCTGGGCAA CAGAAGGACA ATATGGACGA 1860

GCAAAGAATG CCCGTCCTGT TCAAGTTAAA CTAAAGGATT CCACTTCCTT TCCCTACCAA 1920

20 AGGCAGTACC CCCTCAGACC CAAGGCCCAA CAAGGATTCC AAAAGATTGT TAAGGACTTA 1980

AAAGCCCAAG GCTTAGTAAA ACCATGCATA ACTCCCTGCA GTAATCCGT AGTGGATTGA 2040

25 GGAGGCACAG AAACCCAGTG GACAGTGGAG GGTAGTGCA AGATCTCAGG ATTATCAATG 2100

GAGGCCGTTG TCCTTTTATA CCCAGCTGTA CCTAGCCCTT AACTGTGCT TTCCCAATA 2160

CCAGAGGAAG CAGAGTGGTT TAACTCCTG GACCTTAAGG ATGCCTTCTT CTGCATCCCT 2220

30 GTACATCCTG ACTCTCAATT CTTGTTTGCC TTTGAAGATA CTTCAAACCC AACATCTCAA 2280

CTCACCTGGA CTGTTTTACC CCAAGGGTTC AGGGATAGCC CCACTCAATT TGGCCAGGCA 2340

35 TTAGCCCAAG ACTTGAGCCA ATCCTCAGAC CTGGACACTT GTCCTTCGGT AGGTGGATGA 2400

TTTACTTTTG GCCGCCATT CAGAAACCTT GTGCCATCAA GCCACCCAAG CGCTCTTCAA 2460

TTTCCTCGCT ACCTGTGGCT ACATGGTTTC CAAACCAAAG GCTCAACTCT GCTCACAGCA 2520

5 GGTTACTTAG GGCTAAAATT ATCCAAAGGC ACCAGGGCCC TCAGTGAGGA ACACATCCAG 2580

CCTATACTGG CTTATCCTCA TCCCAAACC CTAAAGCAAC TAAGGGGATT CCTTGGCGTA 2640

ATAGGTTTCT GCCGAAAATG GATTCCCAGG TTTGGCGAAA TAGCCAGGTC ATTAAATACA 2700

10

CTAATTAAGG AACTCAGAA AGCCAATACC CATTAGTAA GATGGACAAC TGAAGTAGAA 2760

GTGGCTTTCC AGGCCCTAAC CCAAGCCCCA GTGTTAAGTT TGCCAACAGG GCAAGACTTT 2820

15 TCTTCATATG TCACAGAAAA AACAGGAATA GCTCTAGGAG TCCTTACACA GATCCGAGGG 2880

ATGAGCTTGC AACCTGTGGC GTACCTGACT AAGGAAATTG ATGTAGTGGC AAAGGGTT 2938

20 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 3:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 1422 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

25

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

30

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

TCAGGGATAG CCCCCATCTA TTTGGCCAGG CATTAGCCCA AGACTTGAGT CAGTTATCAT 60

35

ACCTGGACAC TCTTGTCTT CAGTATGTGG ATGATTTACT TTTAGCTGCC TGTTCAGAAA 120

CCTTGTGCCA TCAAGCCACC CAAGCACTCT TAAATTTCTT CGCCACCTGT GGCTACAAGG 180  
 TTTCCAAAGA GAAGCTCAGC TCTGCTCACA GCAGGTAAA TACTTAGGAC TAAGATTATC 240  
 5 CAAAGGCACC AAGGCCCTCA GTGAGGAATG TATCCAGCCT ATACTGGCTT ATCCTCATCT 300  
 CAAAACCCTA AAGCAACTAA GAGAGTTCCT TGGCATAACA GGCTTCTGCC GAATATGGAT 360  
 10 TCCCCAGGTA TGGCAAATA GCCAGGCCAT TATATACAGT AATTAAGGAA ACTCAGAAAG 420  
 CCAATACCCA TTTAATAAGA TGGATACCTG AAGCCAAAGT GGCTTTCCAG GCCCCTAAAG 480  
 AAGGCCTTAA ACCCAAGTCC CAGTGTTAAG CTTGCCAACG GGGCAAGACT TTTCTTTATA 540  
 15 CATCACAGAA AAAACAGAA ACAGCTCTGG GAGTCCTTAC ACAGGTCCAA GGGACGAGCT 600  
 TGCAACCCAT GGCATACCTG AGTAAGGAAA CTGATGTAGT GGCAAAGGGT TGGCTTCATT 660  
 20 GTTTATGGGT AGTGGTGGCA GTAGCAGTTG TAGTATCTGA AGCAGTAAA ATAATACAGG 720  
 GGAGAGATCT TACTGTGTGG ACATCTCATG AGGTGAACAG CATACTCACT GCTAAAGGAG 780  
 ACTTGTGGCT GTCAGACAAC CGTTTACTTA AATATCAGGC TCTATTACTT GAAAGGCCAG 840  
 25 TGCTGCAACT GTGCACTTGT GCAACTCTTA ACCCAGTCNC ATTTCTTCCA GACAATGAAG 900  
 ATAGAATATA ACTGTCAACA AATAATTTCT CAAACCTATG CCACTCGAGG GGACCTTCTA 960  
 30 GAAGTTCCCT TGAATGATCC TGACCTTCAA CTTGTATACT GATGGAAGTT CCTTTGTAGA 1020  
 AAAAGGACTT CAAAAGCGGG GTATGCAGTG GTCAGTGATA ATGGAATATT TGAAAGTATC 1080  
 CCCTCACTCC AGGAACTAGT GCTTAGCTGG CAGAACTAAT AGCCTTCATT GGGGCACTAG 1140  
 35 AATTAGGAGA AGGAAAAAGG GTAAATATAT ATACAGACTC TGAGTATGCT CACCTAGTCN 1200

TCCATGCCCA TGAGGCAATA TGCAGAGAAA GGAATTCCT AACTTCGAG GGAACACCTA 1260

TCACACATCA GGAAGCCATT AGGAGATTAT TACTGGCAGT ACAGAAACCT AAAGAGGTGG 1320

5

AAGTCTTACA CTGCTGGGGT CATCAGAAAG GAAAGAAAAG GGAAATAGAA GGAATTGCC 1380

AAGCAGATAT TGAAGCAAAA AGAGCTGCAA GGCAGGACCC TC 1422

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2006 paires de bases

15

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

20

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

25 ATGCAGTGGT CAGTGATAAT GGAATACTTG AAAGTAATCC CCTCACTCCA GGAAGTAGTG 60

CTCAGCTAGC AGAACTAATA GCCCTCACTT GGGCACTAGA ATTAGGAGAA GAAAAAAGGG 120

CAAATATATA TACAGACTCT AAATATGCTT ACCTAGTCCT CCATGCCCCAT GCAGCAATAT 180

30

GGAAAGAAAG GGAATTCCTA ACTTCTGAGA GAACACCTAT CAAACATCAG GAAGCCATTA 240

GGAAATTATT ATTGGCTGTA CAGAAACCTA AAGAGGTGGC AGTCTTACAC TGCCGGGGTC 300

35 ATCANAAAGG AAAGGAAAGG GAAATACTT TTGCCTGCAA CTATCCAATG GAAATTACTT 360



AAAACCCTTC ATCAAACCTT TCACTTAGGC ATCGATAGCA CCCATCAAAT GGCCAAATCA 420  
 TTATTTACTG GACCAGGCCT TTTCAAAACT ATCAAGCAAA TATTCAGGGC CTGTGAATTG 480  
 5 TGCCAAAAAA ATAATCCCCT GCCTCATCGC CAAGCTCCTT CAGGAAAACA AAAACAGGC 540  
 CATTACCCTG AAAAAAAGTG GCAACTGATT TTACCCACAA GCCCAAACCT CAGGGATTTC 600  
 AGTATCTACT AGTCTGGGTA AATACTTTCA CGGGTTGGGC AAAGGCCTTC CCCTGTAGGA 660  
 10 CAGAAAAGGC CCAAGAGGTA ATAAAGGCAC TAGTTCATGA AATAATTCCC AGATTCGGAC 720  
 TTCCCCGAGG CTTACAGAGT GACAATAGCC CTGCTTTCCA GGCCACAGTA ACCCAGGGAG 780  
 15 TATCCCAGGC GTTAGGTATA CGATATCACT TACACTGCGC CTGAAGGCCA CAGTCCTCAG 840  
 GGAAGGTCGA GAAAATGAAT GAAATACTCA AAGGACATCT AAAAAAGCAA ACCCAGGAAA 900  
 CCCACCTCAC ATGGCCTGCT CTGTTGCCTA TAGCCTTAAA AAGAATCTGC AACTTTCCCC 960  
 20 AAAAAGCAGG ACTTAGCCCA TACGAAATGC TGTATGGAAG GCCCTTCATA ACCAATGACC 1020  
 TTGTGCTTGA CCAAGACAG CCAACTTAGT TGCAGACATC ACCTCCTTAG CCAAATATCA 1080  
 25 ACAAGTTCTT AAAACATTAC AAGGAACCTA TCCCTGAGAA GAGGGAAAAG AACTATTCCA 1140  
 CCCTTG TGAC ATGGTATTAG TCAAGTCCCT TCTCTCTAAT TCCCCATCCC TAGATACATC 1200  
 CTGGGAAGGA CCCTACCCAG TCATTTTATT TACCCCAACT GCGGTTAAAG TGGCTGGAGT 1260  
 30 GGTCTTGGAT ACATCACACT TGACTCAAAT CCTGGATACT GCCAAAGGAA CCTGAAAATC 1320  
 CAGGAGACAA CGCTAGCTAT TCCTGTGAAC CTCTAGAGGA TTTGCGCCTG CTCTTCAAAC 1380  
 35 AACACCAGG AGGAAAGTAA CTAAATCAT AAATCCCCCA TGGCCCTCCC TTATCATATT 1440

TTTCTCTTTA CTGTTCTTTT ACCCTCTTTC ACTCTCACTG CACCCCTCC ATGCCGCTGT 1500

ATGACCAGTA GCTCCCCTTA CCAAGAGTTT CTATGGAGAA TGCAGCGTCC CGGAAATATT 1560

5 GATGCCCCAT CGTATAGGAG TCTTTCTAAG GGAACCCCCA CCTTCACTGC CCACACCCAT 1620

ATGCCCCGCA ACTGCTATCA CTCTGCCACT CTTTGCATGC ATGCAAATAC TCATTATTGG 1680

ACAGGAAAAA TGATTAATCC TAGTTGTCCT GGAGGACTTG GAGTCACTGT CTGTTGGACT 1740

10

TACTTCACCC AACTGGTAT GTCTGATGGG GGTGGAGTTC AAGATCAGGC AAGAGAAAAA 1800

CATGTAAAAG AAGTAATCTC CCAACTCACC CGGGTACATG GCACCTCTAG CCCTACAAAG 1860

15 GACTAGATCT CTCAAACTA CATGAAACCC TCCGTACCCA TACTCGCCTG GTAAGCCTAT 1920

TTAATACCAC CCTCACTGGG CTCCATGAGG TCTCGGCCCA AAACCCTACT AACTGTTGGA 1980

TATGCCTCCC CCTGAACTTC AAGCCA 2006

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 5:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

25

(A) LONGUEUR: 1948 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

30

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

35

ACTGCACTCT TCTGGTCCAT GTTTCTTACG GCTCGAGCTG AGCTTTTGCT CACCGTCCAC 60

CACTGCTGTT TGCCACCACC GCANACCTGC CGCTGACTCC CATCCCTCTG GATCCTGCAG 120  
 GGTGTCCGCT GTGCTCCTGA TCCAGCGAGG CGCCCATTGC CGCTCCCAAT TGGGCTAAAG 180  
 5 GCTTGCCATT GTNCCTGCAC GGCTAAGTGC CTGGGTTTGT TCTAATTGAG CTGAACACTA 240  
 NTCACTGGGT TCCATGGTTC TCTTCTGTGA CCCACGGCTT CTAATAGAAC TATAACACTT 300  
 10 ACCACATGGC CCAAGATTCC ATTCCTTGGA ATCCGTGAGG GCAAGAACTC CAGGTCAGAG 360  
 AATACGAGGC TTGCCACCAT CTTGGAAGCG GCCTGCTACC ATCTTGGAAG TGGTTCACCA 420  
 CCATCTTGGG AGCTCTGTGA GCAAGGACCC CCCGGTAACA TTTTGGCAAC CACGAACGGA 480  
 15 CATCCAAAGT GATACATCCT GGGAAGGACC CTACCCAGTC ATTTTATCTA CCCCACCTGC 540  
 GGTTAAAGTG GCTGGAGTGG AGTCTTGGAT ACATCACACT TGAGTCAAAT CCTGGATACT 600  
 20 GCCAAAGGAA CCTGAAAATC CAGGAGACAA CGCTAGCTAT TCCTGTGAAC CTCTAGAGGA 660  
 TTTGCGCCTG CTCTTCAAAC AACACCAGG AGGAAAGTAA CTAAAATCAT AAATCCCCAT 720  
 GGCCCTCCCT TATCATATTT TTCTCTTTAC TGTTGTTTCA CCCTCTTTCA CTCTCACTGC 780  
 25 ACCCCCTCCA TGCCGCTGTA TGACCAGTAG CTCCCCTTAC CAAGAGTTTC TATGGAGAAT 840  
 GCAGCGTCCC GGAAATATTG ATGCCCCATC GTATAGGAGT CTTTGTAAGG GAACCCCCAC 900  
 30 CTTCACTGCC CACACCCATA TGCCCCGCAA CTGCTATCAC TCTGCCACTC TTTGCATGCA 960  
 TGCAAATACT CATTATTGGA CAGGAAAAAT GATTAATCCT AGTTGTCCTG GAGGACTTGG 1020  
 AGTCACTGTC TGTTGGACTT ACTTCACCCA AACTGGTATG TCTGATGGGG GTGGAGTTCA 1080  
 35 AGATCAGGCA AGAGAAAAAC ATGTAAAAGA AGTAATCTCC CAACTCACCC GGGTACATGG 1140

CACCTCTAGC CCCTACAAAG GACTAGATCT CTCAAAATA CATGAAACCC TCCGTACCCA 1200  
 TACTCGCCTG GTAAGCCTAT TTAATACCAC CCTCACTGGG CTCCATGAGG TCTCGGCCCA 1260  
 5 AAACCCTACT AACTGTTGGA TATGCCTCCC CCTGAACTTC AGGCCATATG TTTCAATCCC 1320  
 TGTACCTGAA CAATGGAACA ACTTCAGCAC AGAAATAAAC ACCACTTCCG TTTTAGTAGG 1380  
 10 ACCTCTTGTT TCCAATCTGG AAATAACCCA TACCTCAAAC CTCACCTGTG TAAAATTTAG 1440  
 CAATACTACA TACACAACCA ACTCCCAATG CATCAGGTGG GTAACCTCTC CCACACAAAT 1500  
 AGTCTGCCTA CCCTCAGGAA TATTTTTTGT CTGTGGTACC TCAGCCTATC GTTGTTTGAA 1560  
 15 TGGCTCTTCA GAATCTATGT GCTTCCTCTC ATTCTTAGTG CCCCCTATGG CCATCTACAC 1620  
 TGAACAAGAT TTATACAGTT ATGTCATATC TAAGCCCCGC AACAAAAGAG TACCCATTCT 1680  
 20 TCCTTTTGTT ATAGGAGCAG GAGTGCTAGG TGCACTAGGT ACTGGCATTG GCGGTATCAC 1740  
 AACCTCTACT CAGTTCTACT ACAAATATC TCAAGAACTA AATGGGGACA TGGAACGGGT 1800  
 CGCCGACTCC CTGGTCACCT TGCAAGATCA ACTTAACTCC CTAGCAGCAG TAGTCCTTCA 1860  
 25 AAATCGAAGA GCTTTAGACT TGCTAACCGC TGAAAGAGGG GGAACCTGTT TATTTTTAGG 1920  
 GGAAGAATGC TGTTATTATG TTAATCAA 1948

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 6:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 1136 paires de bases

35

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

5 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 6:

CCATGGCCAT CTACACTGAA CAAGATTTAT ACAGTTATGT CATATCTAAG CCCCACAACA 60  
 10 AAAGAGTACC CATTCTTCCT TTTGTTATAG GAGCAGGAGT GCTAGGTGCA CTAGGTACTG 120  
 GCATTGGCGG TATCACAACC TCTACTCAGT TCTACTACAA ACTATCTCAA GAACTAAATG 180  
 15 GGGACATGGA ACGGGTCGCC GACTCCCTGG TCACCTTGCA AGATCAACTT AACTCCCTAG 240  
 CAGCAGTAGT CCTTCAAAAT CGAAGAGCTT TAGACTCGCT AACCGCTGAA AGAGGGGGAA 300  
 CCTGTTTATT TTTAGGGGAA GAATGCTGTT ATTATGTTAA TCAATCCGGA ATCGTCACTG 360  
 20 AGAAAGTTAA AGAAATTCGA GATCGAATAC AACGTAGAGC AGAAGAGCTT CGAAACACTG 420  
 GACCCTGGGG CCTCCTCAGC CAATGGATGC CCTGGATTCT CCCCTTCTTA GGACCTCTAG 480  
 25 CAGCTATAAT ATTGCTACTC CTCTTTGGAC CCTGTATCTT TAACCTCCTT GTTAACTTTG 540  
 TCTCTTCCAG AATCGAAGCT GTAAACTAC AAATGGAGCC CAAGATGCAG TCCAAGACTA 600  
 AGATCTACCG CAGACCCCTG GACCGGCCTG CTAGCCCACG ATCTGATGTT AATGACATCA 660  
 30 AAGGCACCCC TCCTGAGGAA ATCTCAGCTG CACAACCTCT ACTACGCCCC AATTCAGCAG 720  
 GAAGCAGTTA GAGCGGTCGT CGGCCAACCT CCCCAACAGC ACTTAGGTTT TCCTGTTGAG 780  
 35 ATGGGGGACT GAGAGACAGG ACTAGCTGGA TTTCCTCCG GACTA AA TCCTCAGCC 840

FEUILLE DE REMPLACEMENT

TAGCTGGGAA GGTGACCACA TCCACCTTTA AACACGGGGC TTGCAACTTA GTTCACACCT 900  
 GACCAATCAG AGAGCTCACT AAAATGCTAA TTAGGCAAAG ACAGGAGGTA AAGAAATAGC 960  
 5 CAATCATCTA TTGCATGAGA GCACAGCAGG AGGGACAATG ATCGGGATAT AAACCCAAGT 1020  
 CTTGAGCCG GCAACGGCAA CCCCCTTTGG GTCCCCTCCC TTTGTATGGG AGCTCTGTTT 1080  
 TCATGCTATT TCACTCTATT AAATCTTGCA GCTGCGAAAA AAAAAAAAAA AAAAAA 1136

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 7:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

15

- (A) LONGUEUR: 2782 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7

25

ATGGGAGCTG TTTTCATGCT ATTTCACTCT ATTAAATCTT GCAACTGCAC TCTTCTGGTC 60  
 CATGTTTCTT ACGGCTCGAG CTGAGCTTTT GCTCACCCTC CACCACTGCT GTTTGCCACC 120  
 30 ACCGCAGACC TGCCGCTGAC TCCCATCCCT CTGGATCCTG CAGGGTGTCC GCTGTGCTCC 180  
 TGATCCAGCG AAGCGCCCAT TGCCGCTCCC AATTGGGCTA AAGGCTTGCC ATTGTTCCTG 240  
 CACGGCTAAG TGCCTGGGTT TGTCTAATT GAGCTGAACA CTAGTCACTG GGTTCATGG 300  
 35 TTCTCTTCTG TGACCCACGG CTTCTAATAG AACTATAACA CTTACCACAT GGCCCAAGAT 360

TCCATTCTTT GGAATCCGTG AGGCCAACGA ACTCCAGGTC AGAGAATACG AAGCTTGCCA 420  
 CCATCTTGGA AGCGGCCTGC TACCATCTTG GAAGTGGTTC ACCACCATCT TGGGAGCTCT 480  
 5 GTGAGCAAGG ACCCCCCGGT GACATTTTGG CGACCACCAA CGGACATCCC AAGTGATACA 540  
 TCCTGGGAAG GACCCTACCC AGTCATTTTA TCTACCCCAA CTGCGGTAA AGTGGCTGGA 600  
 10 GTGGAGTCTT GGATACATCA CACTTGAGTC AAATCCTGGA TACTGCCAAA GGAACCTGAA 660  
 AATCCAGGAG ACAACGCTAG CTATTCCTGT GAACCTCTAG AGGATTTGCG CCTGCTCTTC 720  
 AAACAACAAC CAGGAGGAAA GTAACATAAA TCATAAATCC CCATGGGCCT CCCTTATCAT 780  
 15 ATTTTTCTCT GTAGTGTCTT TTCACCCTGT TTTACTCTCA CTGCACCCCC TCCATGCCGC 840  
 TGTATGACCA GTAGCTCCCC TCACCAGAG TTTCTATGGA GAATGCAGCG TCCCGGAAAT 900  
 20 ATTGATGCCC CATCGTATAG GAGTCTTTCT AAGGGAACCC CCACCTTCAC TGCCACACC 960  
 CATATGCCCC GCAACTGCTA TCACTCTGCC ACTCTTTGCA TGCATGCAA TACTCATTAT 1020  
 TGGACAGGAA AAATGATTAA TCCTAGTTGT CCTGGAGGAC TTGGAGTCAC TGTCTGTTGG 1080  
 25 ACTTACTTCA CCCAACTGG TATGTCTGAT GGGGGTGGAG TTCAAGATCA GGCAAGAGAA 1140  
 AAACATGTAA AAGAAGTAAT CTCCCACTC ACCGGGTAC ATGGCACCTC TAGCCCCTAC 1200  
 30 AAAGGACTAG ATCTCTCAA ACTACATGAA ACCCTCCGTA CCCATACTCG CCTGGTAAGC 1260  
 CTATTTAATA CCACCCTCAC TGGGCTCCAT GAGGTCTCGG CCCAAAACCC TACTAACTGT 1320  
 TGGATATGCC TCCCCCTGAA CTTCAGGCCA TATGTTTCAA TCCCTGTACC TGAACAATGG 1380  
 35 AACAACTTCA GCACAGAAAT AAACACCACT TCCGTTTTAG TAGGACCTCT TGTTTCCAAT 1440

GTGGAAATAA CCCATACCTC AAACCTCACC TGTGTAAAAT TTAGCAATAC TACATACACA 1500  
 ACCAACTCCC AATGCATCAG GTGGGTAACCT CCTCCCACAC AAATAGTCTG CCTACCCTCA 1560  
 5 GGAATATTTT TTGTCTGTGG TACCTCAGCC TATCGTTGTT TGAATGGCTC TTCAGAATCT 1620  
 ATGTGCTTCC TCTCATTCTT AGTGCCCCCT ATGACCATCT ACACTGAACA AGATTTATAC 1680  
 10 AGTTATGTCA TATCTAAGCC CCGCAACAAA AGAGTACCCA TTCTTCCTTT TGTTATAGGA 1740  
 GCAGGAGTGC TAGGTGCACT AGGTACTGGC ATTGGCGGTA TCACAACCTC TACTCAGTTC 1800  
 TACTACAAAC TATCTCAAGA ACTAAATGGG GACATGGAAC GGGTCGCCGA CTCCCTGGTC 1860  
 15 ACCTTGCAAG ATCAACTTAA CTCCCTAGCA GCAGTAGTCC TTCGAAATCG AAGAGCTTTA 1920  
 GACTTGCTAA CCGCTGAGAG AGGGGGAACC TGTTTATTTT TAGGGGAAGA ATGCTGTTAT 1980  
 20 TATGTTAATC AATCCGGAAT CGTCACTGAG AAAGTTGAAG AAATCCAGA TCGAATACAA 2040  
 CGTATAGCAG AGGAGCTTCG AAACACTGGA CCCTGGGGCC TCCTCAGCCG ATGGATGCCC 2100  
 TGGATTCTCC CCTTCTTAGG ACCTCTAGCA GCTATAATAT TGCTACTCCT CTTTGGACCC 2160  
 25 TGTATCTTTG ACCTCCTTGT TAACTTTGTC TCTTCCAGAA TCGAAGCTGT GAAACTACAA 2220  
 ATGGAGCCCA AGATGCAGTC CAAGACTAAG ATCTACCGCA GACCCCTGGA CCGGCCTGCT 2280  
 30 AGCCCAAGAT CTGATGTTAA TGACATCAAA GGCACCCCTC CTGA CTCACCTGCA 2340  
 CAACCTCTAC TAGGCCCAA TTCAGCAGGA AGCAGTTAGA GCGGTGGTCG GCCAACCTCC 2400  
 GCAACAGCAC TTAGCTTTTC CTGTTT ATT 2460  
 35 TCC1 AGAAGAA AAGCCTA GGTGGGAGG TGACCACATC CACCTTTAAA 2520



CACGGGGCTT GCAACTTAGC TCACACCTGA CCAATCAGAG AGCTCACTAA AATGCTAATT 2580

AGGCAAAGAC AGGAGGTAAA GAAATAGCCA ATCATTATT GCCTGAGAGC ACAGCAGGAG 2640

5

GGACAATGAT CGGGATATAA ACCCAAGTTT TCGAGCCGGC AACGGCAACC CCCTTTGGGT 2700

CCCCTCCCTT TGTATGGGAG CTCTGTTTTC ATGCTATTTC ACTCTATTAA ATCTTGCAAC 2760

10 TGCAAAAAAA AAAAAAAAAA AA 2782

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 8:

15 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 666 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

25 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

TGTCCGCTGT GCTCCTGATC CAGCGAGGCG CCCATTGCCG CTCCCAATTG GGCTAAAGGC 60

TTGCCATTGT TCCTGCACGG CTAAGTGCCT GGGTTTGTTT TAATTGAGCT GAACACTANT 120

30

CACTGGGTTC CATGGTTCTC TTCTGTGACC CACGGCTTCT AATATACTA TAACACTTAC 180

CACATGGCCC AAGATTCCAT TCCTTGGAAT CCGTGAGGCC AAGAACTCCA GGTCAGAGAA 240

35 TACGAGGCTT GCCACCATCT TGGAAGCGGC CTGCTACCAT CTTGGAAGTG GTTACCACC 300

ATCTTGGGAG CTCTGTGAGC AAGGACCCCC CGGTAACATT TTGGCAACCA CGAACGGACA 360  
 TCCAAAGTGA ATCGAAGCTG TAAAACTACA AATGGAGCCC AAGATGCAGT CCAAGACTAA 420  
 5 GATCTACCGC AGACCCCTGG ACCGGCCTGC TAGCCCACGA TCTGATGTTA ATGACATCAA 480  
 AGGCACCCCT CCTGAGGAAA TCTCAGCTGC ACAACCTCTA CTACGCCCCA ATTCAGCAGG 540  
 AAGCAGTTAG AGCGGTCGTC GGCCAACCTC CCCAACAGCA CTTAGGTTTT CCTGTTGAGA 600  
 10 TGGGGGACTG AGAGACAGGA CTAGCTGGAT TTCCTAGGCT GACTAAGAAT CCCTAAGCCT 660  
 AGCTGG 666

15

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 9:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 3372 paires de bases

20

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

25

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

30 GACTTCCCAA ATACCAGAGG AAGCAGAGTG GTTACAGTC CTGGACCTTC AGGATGCCTT 60  
 CTTCTGCATC CCTGTACATC CTGACTCTCA ATTCTTGTTT GCCTTTGAAG ATACTTCAAA 120  
 CCCAGCATCT CAACTCACCT GGACTATTTT ACCCCAAGGG TTCAGGGATA GTCCCCATCT 180  
 35 ATTTGGCCAG GCATTAGCCC AAGACTTGAG CCAATCCTCA TACCTGGACA CTTGTCCTTC 240

GGTAGGTGGA TGATTTACTT TTGGCCGCCC ATTCAGAAAC CTTGTGCCAT CAAGCCACCC 300

AAGCGCTCTT CAATTTCTC GCTACCTGTG GCTACATGGT TTCCAAACCA AAGGCTCAAC 360

5 TCTGCTCACA GCAGGTTACT TAGGGCTAAA ATTATCCAAA GGCACCAGGG CCCTCAGTGA 420

GGAACACATC CAGCCTATAC TGGCTTATCC TCATCCCAA ACCCTAAAGC AACTAAGGGG 480

10 ATTCCTTGGC GTAATAGGTT TCTGCCGAAA ATGGATTCCC AGGTATGGCG AAATAGCCAG 540

GTCATTAAAT AACTAATTA AGGAACTCA GAAAGCCAAT ACCCATTTAG TAAGATGGAC 600

AACTGAAGTA GAAGTGGCTT TCCAGGCCCT AACCCAAGCC CCAGTGTTAA GTTTGCCAAC 660

15 AGGGCAAGAC TTTTGTTTAT ATGTCACAGA AAAAACAGGA ATAGCTCTAG GAGTCCTTAC 720

ACAGATCCGA GGGATGAGCT TGCAACCTGT GGCACACCTG ACTAAGGAAA TTGATGTAGT 780

20 GGCAAAGGGT TGACCTCATT GTTTACGGGT AGTGGTGGCA GTAGCAGTCT TAGTATCTGA 840

AGCAGTTAAA ATAATACAGG GAAGAGATCT TACTGTGTGG ACATCTCATG ATGTGAATGG 900

CATACTCACT GCTAAAGGAG ACTTGTGGCT GTCAGACAAC TGTTTACTTA AATGTCAGGC 960

25 TCTATTACTT GAAGGGCCAG TGCTGCGACT GTGCACTTGT GCAACTCTTA ACCCAGCCAC 1020

ATTTCTTCCA GACAATGAAG AAAAGATAAA ACATAACTGT CAACAAGTAA TTTCTCAAAC 1080

30 CTATGCCACT CGAGGGGACC TTTTAGAGGT TCCTTTGACT GATCCCGACC TCAACTTGTA 1140

TACTGATGGA AGTTCCTTTG TAGAAAAAGG ACTTCGAAAA GTGGGGTATG CAGTGGTCAG 1200

TGATAATGGA ATACTTGAAA GTAATCCCCT CACTCCAGGA ACTAGTGCTC AGCTAGCAGA 1260

35 ACTAATAGCC CTCCTTGGG CACTAGAATT AGGAGAAGAA AAAAGGGCAA ATATAATACA 1320

GACTCTAAAT ATGCTTACCT AGTCCTCCAT GCCCATGCAG CAATATGGAA AGAAAGGGAA 1380

TTCCTAACTT CTGAGAGAAC ACCTATCAAA CATCAGGAAG CCATTAGGAA ATTATTATTG 1440

5

GCTGTACAGA AACCTAGAGA GGTGGCAGTC TTACTGTGCC GGGGTCATCA CAAAGGAAAG 1500

GAAAGGGAAA TACAAGAGAA CTGCCAAGCA TATATTGAAG CCAAAAGAGC TGCAAGGCAG 1560

10 GACCCTCCAT TAGAAATGCT TATTAACTT CCCTTAGTAT AGGGTAATCC CTTCCGGGAA 1620

ACCAAGCCCC AGTACTCAGC AGGAGAAACA GAATGGGGAA CCTCACGAGG CAGTTTTCTC 1680

CCCTCGGGAC GGTAGCCAC TGAAGAAGGG AAAATACTTT TGCCTGCAAC TATCCAATGG 1740

15

AAATTACTTA AAACCCTTCA TCAAACCTTT CACTTAGGCA TCGATAGCAC CCATCAGATG 1800

GCCAAATCAT TATTTACTGG ACCAGGCCTT TTCAAAACTA TCAAGCAGAT AGTCAGGGCC 1860

20 TGTGAAGTGT GCCAGAGAAA TAATCCCCTG CTTATCGCC AAGCTCCTTC AGGAGAACAA 1920

AGAACAGGCC ATTACCCTGG AGAAGACTGG CAACTGATTT TACCCACAAG CCCAAACCTC 1980

AGGGATTTC A GTATCTACTA GTCTGGGTAG ATACTTTCAC GGGTTGGGCA GAGGCCTTCC 2040

25

CCTGTAGGAC AGAAAAGGCC CAAGAGGTAA TAAAGGCACT AGTTCATGAA ATAATTCCCA 2100

GATTCGGACT TCCCCGAGGC TTACAGAGTG ACAATAGCCC TGCTTTCCAG GCCACAGTAA 2160

30 CCCAGGGAGT ATCCCAGGCG TTAGGTATAC GATATCACTT AACTGCGCC TGAAGGCCAC 2220

AGTCCTCAGG GAAGGTCGAG AAAATGAATG AAACACTCAA AGGACATCTA AAAAGCAAA 2280

CCCAGGAAAC CCACCTCACA TGGCCTGTTC TGTTGCCTAT AGCCTTAAAA AGAATCTGCA 2340

35

ACTTTCCCCA AAAAGCAGGA CTTAGCCCAT ACGAAATGCT GTATGGAAGG CCCTTCATAA 2400

CCAATGACCT TGTGCTTGAC CCAAGACAGC CAACTTAGTT GCAGACATCA CCTCCTTAGC 2460  
 CAAATATCAA CAAGTTCTTA AACATTACA AGGAACCTAT CCCTGAGAAG AGGAAAAGAA 2520  
 5 TATTCCACCC AAGTGACATG GTATTAGTCA AGTCCCTTCC CTCTAATTCC CCATCCCTAG 2580  
 ATACATCCTG GGAAGGACCC TACCCAGTCA TTTTATCTAC CCCAACTGCG GTTAAAGTGG 2640  
 10 CTGGAGTGGA GTCTTGGATA CATCACACTT GAGTCAAATC CTGGATACTG CCAAAGGAAC 2700  
 CTGAAAATCC AGGAGACAAC GCTAGCTATT CCTGTGAACC TCTAGAGGAT TTGCGCCTGC 2760  
 TCTTCAAACA ACAACCAGGA GGAAAAATCG AAGCTGTAAA ACTACAAATG GAGCCCAAGA 2820  
 15 TGCAGTCCAA GACTAAGATC TACCGCAGAC CCCTGGACCG GCCTGTTAGC CCACGATCTG 2880  
 ATGTTAATGA CATCAAAGGC ACCCCTCCTG AGGAAATCTC AGCTGCACAA CCTCTACTAC 2940  
 20 GCCCCAATTC AGCAGGAAGC AGTTAGAGCG GTCGTCGGCC AACCTCCCCA ACAGCACTTA 3000  
 GGTTCCTG TTGAGATGGG GGAAGGAGAG ACAGGACTAG CTGGATTTCC TAGGCTGATT 3060  
 AAGAATCCCT AAGCCTAGCT GGAAGGTGA CCACATCCAC CTTTAAACAC GGGGCTTGCA 3120  
 25 ACTTAGCTCA CACCTGACCA ATCAGAGAGC TCACTAAAT GCTAATTAGG CAAAGACAGG 3180  
 AGGTAAAGAA ATAGCCAATC ATTTATTGCC TGAGAGCACA GCAGGAGGGA CAATGATCGG 3240  
 30 GATATAAACC CAAGTTTTCG AGCCGGCAAC GGCAACCCCC TTTGGGTCCC CTCCCTTTGT 3300  
 ATGGGAGCTC TGTTTTCATG CTATTTCACT CTATTAAATC TTGCAACTGC AAAAAAAAAA 3360  
 AAAAAAAAAA AA 3372  
 35

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 10:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 2372 paires de bases  
 (B) TYPE: nucléotide  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

10

## (iii) HYPOTHETIQUE: NON

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

15 ACTGCACTCT TCTGGTCCAT GTTCTTACG GCTCGAGCTG AGCTTTTGCT CACCGTCCAC 60  
 CACTGCTGTT TGCCACCACC GCAGACCTGC CGCTGACTCC CATCCCTCTG GATCCTGCAG 120  
 GGTGTCCGCT GTGCTCCTGA TCCAGCGAGG CGCCCATTCG CGCTCCCAAT TGGGCTAAAG 180  
 20 GCTTGCCATT GTTCCTGCAC GGCTAAGTGC CTGGGTTTGT TCTAATTGAG CTGAACACTA 240  
 ATCACTGGGT TCCATGGTTC TCTTCTGTGA CCCACGGCTT CTAATAGAAC TATAACACTT 300  
 25 ACCACATGGC CCAAGATTCC ATTCCTTGGA ATCCGTGAGG CCAAGAACTC CAGGTCAGAG 360  
 AATACGAGGC TTGCCACCAT CTTGGAAGCG GCCTGCTACC GTCTTGGAAG TGGTTCACCA 420  
 CCATCTTGGG AGCTCTGTGA GCAAGGACCC CCCGGTAACA TTTTGGCAAC CAACGACGGA 480  
 30 CATCCAAAGT GATGGGAAAC GTTCCCCGCA AGACAAAAC GCCCCTAAGA CGTATTCTGG 540  
 AGAATTGGGA CCAATTTGAC CCTCAGACAC TAAGAAAGAA ACGACTTATA TTCTTCTGCA 600  
 35 GTGCCGCCTG GCACTCCTGA GGAAGTATA AATTATAACA CCATCTTACA GCTAGACCTC 660

TTTTGTAGAA AAGGCAAATG GAGTGAAGTG CCATAAGTAC AAACCTTCTT TTCATTAAGA 720  
 GACAACTCAC AATTATGTAA AAAGTGTGAT TTATGCCCTA CAGGAAGCCT TCAGAGTCTA 780  
 5 CCTCCCTATC CCAGCATCCC CGACTCCTTC CCCAACTAAT AAGGACCCCC CTTCAACCCA 840  
 AATGGTCCAA AAGGAGATAG AAAAAAGGGT AAACAGTGAA CCAAGAGTG CCAATATTCC 900  
 CCAATTATGA CCCCTCCAAG CAGTGGGAGG AAGAGAATTC GGCCAGCCA GAGTGCATGT 960  
 10 GCCTTTTTCT CTCCCAGACT TAAAGCAAAT AAAACAGAC TTAGGTAAAT TCTCAGATAA 1020  
 CCCTGATGGC TATATTGATG TTTTACAAGG GTTAGGACAA TTCTTTGATC TGACATGGAG 1080  
 15 AGATATAATG TCACTGCTAA ATCAGACACT AACCCTAAT GAGAGAAGTG CCACCATAAC 1140  
 TGCAGCCTGA GGGTTTGGCG TCTCTGGTAT CTCAGTCAGG TCAATGGATA NGGATGACAA 1200  
 CAGAAGGAAA GANAATGATT CCCACAGGC CAGCAGGCAG TTCCAGTCT AGACCCTCAT 1260  
 20 TGGGACACAG AATCAGAACA TGGAGATTGG TGCTGCAGAC ATTTGCTAAC TTGTGTGCTA 1320  
 GAAGGACTAA GGAAACTAG GAAGAAGTCT ATGAATTACT CAATGATGTC CACCATAACA 1380  
 25 CAGGGAAGGG AAGAAAATCC TACTGCCTTT CTGGAGAGAC TAAGGGAGGC ATTGAGGAAG 1440  
 CGTGCCTCTC TGTCACCTGA CTCTTCTGAA GGCCAACTAA TCTTAAAGCG TAAGTTTATC 1500  
 ACTCAGTCAG CTGCAGACAT TAGAAAAAAC TTCAAAGTC TGCCGTAGGC CCGGAGCAAA 1560  
 30 ACTTAGAAAC CCTATTGAAC TTGGCAACCT CGGTTTTTTA TAATAGAGAT CAGGAGGAGC 1620  
 AGGCGGAACA GGACAAACGG GATTAAAAAA AAGGCCACCG CTTAGTCAT GACCCTCAGG 1680  
 35 CAAGTGGACT TTGGAGGCTC TGGAAAAGGG AAAAGCTGGG CAAATTGAAT GCCTAATAGG 1740

GCTTGCTTCC AGTGCGGTCT ACAAGGACAC TTTAAAAAAG ATTGTCCAAG TAGAAGTAAG 1800

CCGCCCCCTTC GTCCATGCCC CTTATTTCAA GGAATCACT GGAAGGCCCA CTGCCCCAGG 1860

5 GGACAAAGGT CTTTGTAGTC AGAAGCCACT AACCAGATGA TCCAGCAGCA GGAAGTGGG 1920

TGCCTGGGGC AAGCGCCATC CCATGCCATC ACCCTCACAG AGCCCTGGGT ATGCTTGACC 1980

ATTGAGGGCC AGGAAGGTTG TCTCCTGGAC ACTGGTGCGG TCTTCTTAGT CTTACTCTTC 2040

10

TGTCCCGGAC AACTGTCCTC CAGATCTGTC ACTATTCTGA GGGGGTCCNT AAGACGGGCA 2100

GTCACTAGAT ACTTTTTCCC AGCCACTAAG TTATGAACTG GGGAGCTTTA TTCTTTTCAC 2160

15 ATGCTTTTCT AATTATGCTT GAAAGCCCCA CTACCTTGTT AGGGAGAGAC ATTCTAGCAA 2220

AAGCAGGGGC CATTATACAC CTGAACATAG GAGAAGGAAC ACCCGTTTGT TGTNCCCCTG 2280

CTTGAGGAAG GAATTAATCC TGAAGTCTGG GCAACAGAAG GACAATATGG ACGAGCCAAA 2340

20

GAATGCCCGT CCTGTTCAAG TTAACTAAA GG 2372

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 11:

25

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 7582 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

30

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ARNm (en ADN)

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

35

(x1) DESCRIPTION LA SEQUENCE ID NO: 11:



	CAACAATCGG	GATATAAACC	CAGGCATTCTG	AGCTGGCAAC	AGCAGCCCCC	CTTTGGGTCC	60
	CTTCCCTTTG	TATGGGAGCT	GTTTTTCATGC	TATTTCACTC	TATTAAATCT	TGCAACTGCA	120
	CTCTTCTGGT	CCATGTTTCT	TACGGCTCGA	GCTGAGCTTT	TGCTCACCGT	CCACCACTGC	180
5	TGTTTTGCCAC	CACCGCANAC	CTGCCGCTGA	CTCCCATCCC	TCTGGATCCT	GCAGGGGTGC	240
	CGCTGTGCTC	CTGATCCAGC	GARGCGCCCA	TTGCCGCTCC	CAATTGGGCT	AAAGGCTTGC	300
	CATTGTNCCT	GCACGGCTAA	GTGCCTGGGT	TTGTTCTAAT	TGAGCTGAAC	ACTANTCACT	360
	GGGTTCCATG	GTTCTCTTCT	GTGACCCACG	GCTTCTAATA	KAATAATAAC	ACTTACCACA	420
	TGGCCCAAGA	TTCCATTTCCT	TGGAATCCGT	GAGGSCAACG	AACTCCAGGT	CAGAGAATAC	480
10	GARGCTTGCC	ACCATCTTGG	AAGCGGCTG	CTACCRCTTT	GGAAGTGGTT	CACCACCATC	540
	TTGGGAGCTC	TGTGAGCAAG	GACCCCCCGG	TRACATTTTG	GCRACCAMSR	ACGGACATCC	600
	MAAGTGATGG	GAAACGTTCC	CCGCAAGACA	AAAACGCCCC	TAAGACGTAT	TCTGGARAAT	660
	TGGGAMCAAT	TTGACCCTCA	GACACTAAGA	AAGAAACGAC	TTATATTCTT	CTGCAGTGCC	720
	GCCTGGCACT	CCTGAGGGAA	GTATAAATTA	TAACACCATC	TTACAGCTAG	ACYTCTTTTG	780
15	TAGAAAAGGC	AAATGGAGTG	AAGTGCCATA	AGTACAACT	TTCTTTTCAT	TAAGAGACAA	840
	CTCACAAATTA	TGTAAAAAGT	GTGATTTATG	CCCTACAGGA	AGCCTTCAGA	GTCTACCTCC	900
	CTATCCCAGC	ATCCCCGACT	CCTTCCCCAM	YTAATAAGGA	CCCCCTTCA	ACCCAAATGG	960
	TCCAAAAGGA	GATAGACAAA	AGGGTAAACA	GTGAACCAAA	GAGTGCCAAT	ATCCCCCAAT	1020
	TATGACCCCT	CCCAAGCAGT	GGGAGGAAGA	GAATTCGGCC	CAGCCAGAGT	GCATGTGCTT	1080
20	TTYTYTCTCC	CAGACTTAAA	GCAAATAAAA	ACAGACTTAG	GTAAATTCTC	AGATAAYCCT	1140
	GATGGCTATA	TTGRTGTTTT	ACAAGGGTTA	GGACAATTCT	TTGATCTGAC	ATGGAGAGAT	1200
	ATATATGTCA	CTGCTAAATC	AGACACTAAC	CCCAAATGAG	AGAAGTGCCA	CCATAACTGC	1260
	AGCCTGAGRG	TTTGGCGATC	TCTGGTATCT	CAGTCAGGTC	AATGGATANG	GATGACAACA	1320
	GAAGGAAAGA	NAATGATTCC	CCACAGGCCA	GCARGCAGTT	CCCAGTCTAS	ACCCTCATTTG	1380
25	GGGACACAGA	AATCAGTAAC	ATGGGAGATT	GGTGCTGCAG	ACATTGCTA	ACTTGTGTGC	1440
	TASAAGGACT	AAGGAAAAC	ASGAAGAAAR	TCTAYGAATT	ACTCAATGAT	GTCCACCATA	1500
	ACACAGGGGA	AGGGAAGAAA	ATCCTACTGC	CTTTCTGGAG	AGACTAAGGG	AGGCATTGAG	1560
	GAAGCGTGCC	TCTCTGTCAC	CTGACTCTTC	TGAAGGCCAA	CTAATCTTAA	AGCGTAAGTT	1620
	TATCACTCAG	TCAGCTGCAG	ACATTAGAAA	AAACTTCAAA	AGTCTGCCGT	AGGCCCCGAG	1680
30	CAAACTTAG	AAACCCTATT	GAACTTGGCA	ACYTCGGTTT	TTTATAATAG	AGATCAGGAG	1740
	GAGCAGGCGG	AACAGGACAA	ACGGGATTAA	AAAAAAGGCC	ACCGCTTTAG	TCATGACCCCT	1800
	CAGGCAAGTG	GACTTTGGAG	GCTCTGGAAA	AGGGAAAAGC	TGGGCAAATT	GAATGCCTAA	1860
	TAGGGCTTGC	TTCCAGTGCG	GTCTACAAGG	ACACTTTTAA	AAAGATTGTC	CAAGTAGAAG	1920
	TAAGCCGCCC	CTTCGTCCAT	GCCCCTTATT	TCAAGCCCT	TCAGGCTTCC	AGCTGCCCC	1980
35	CAGGGGACAA	AGGTCTTTTG	AGTCAGAG	AGCTGCTT	AGCTGCTT	AGCTGCTT	2040
	AGGGTGCCCTG	GGGCAAGCGC	CATCC	AGCTGCTT	AGCTGCTT	AGCTGCTT	2100

GACCATTGAG GGCCAGGAAG GTTGTCTCCT GGACACTGGT GCGGTCTTCT TAGTCTTACT 2160  
 CTTCTGTCCC GGACAACTGT CCTCCAGATC TGTCACTATT CTGAGGGGGT CCNTAAGACG 2220  
 GGCAGTCACT AGATACTTTY TCCCAGCCAC TAAGTTATGA ACTGGGGAGC TTTATTCTTT 2280  
 TCACATGCTT TTCTAATTAT GCTTGAAAGC CCCACTACCT TGTTAGGGAG AGACATTCTA 2340  
 5 GCAAAAGCAG GGGCCATTAT ACACCTGAAC ATAGGAGAAG GAACACCCGT TTGTTGTNCC 2400  
 CCTGCTTGAG GAAGGAATTA ATCCTGAAGT CTGGGCAACA GAAGGACAAT ATGGACGAGC 2460  
 CAAAGAATGC CCGTCTGTGTT CAAGTTAAAC TAAAGGATTC CACTTCCTTT CCCTACCAAA 2520  
 GGCAGTACCC CCTCAGACCC AAGGCCCAAC AAGGATTCCA AAAGATTGTT AAGGACTTAA 2580  
 AAGCCCAAGG CTTAGTAAAA CCATGCATAA CTCCCTGCAG TAATTCCGTA GTGGATTGAG 2640  
 10 GAGGCACAGA AACCCAGTGG ACAGTGGAGG GTTAGTGCAA GATCTCAGGA TTATCAATGG 2700  
 AGGCCGTTGT CCTTTTATAC CCAGCTGTAC CTAGCCCTTA TACTGTGMYT TCCCAAATAC 2760  
 CAGAGGAAGC AGAGTGGTTT ACASTCCTGG ACCTTMAGGA TGCCTTCTTC TGCATCCCTG 2820  
 TACATCCTGA CTCTCAATTC TTGTTGCTT TTGAAGATAC TTCAAACCCA RCATCTCAAC 2880  
 TCACCTGGAC TRTTTTACCC CAAGGGTTCA GGGATAGYCC CCATCTATTT GGCCAGGCAT 2940  
 15 TAGCCCAAGA CTTGAGYCAR TYMTCATACC TGGACACTCT TGTCTTCRG TAKGTGGATG 3000  
 ATTTACTTTT RGCYGCCYRT TCAGAAACCT TGTGCCATCA AGCCACCCAA GCRCTCTTMA 3060  
 ATTTCTCGC YACCTGTGGC TACAWGGTTT CCAAACSARA RGCTCARCTC TGCTCACAGC 3120  
 AGGTAAATA CTTAGGRCTA ARATTATCCA AAGGCACCAR GGCCCTCAGT GAGGAAYRYA 3180  
 TCCAGCCTAT ACTGGCTTAT CCTCATCYCA AAACCCTAAA GCAACTAAGR GRRTTCCTTG 3240  
 20 GCRTAAYAGG YTTCTGCCGA AWATGGATTC CCCAGGTWTG GCRAAATAGC CAGGYCATT 3300  
 WATACASTAA TTAAGGAAAC TCAGAAAGCC AATACCCATT TARTAAGATG GAYAMCTGAA 3360  
 GYMRAAGTGG CTTTCCAGGC CCCTAAAGAA GGCCTTAAAC CCAAGYCCCA GTGTAAAGYT 3420  
 TGCCAACRGG GCAAGACTTT TSTTYATAYR TCACAGAAAA AAACAGRAAY AGCTCTRGA 3480  
 GTCCTTACAC AGRTCCRAGG GAYGAGCTTG CAACCYRTGG CRYACCTGAS TAAGGAAAYT 3540  
 25 GATGTAGTGG CAAAGGGTTG RCYTCAATTG TTAYGGGTAG TGGTGGCAGT AGCAGTYKTA 3600  
 GTATCTGAAG CAGTTAAAAT AATACAGGGR AGAGATCTTA CTGTGTGGAC ATCTCATGAK 3660  
 GTGAAYRGCA TACTCACTGC TAAAGGAGAC TTGTGGCTGT CAGACAACYG TTTACTTAAA 3720  
 TRTCAGGCTC TATTACTTGA ARGGCCAGTG CTGCRACGTG GCACTTGTGC AACTCTTAAC 3780  
 CCAGYCNCAT TTCTTCCAGA CAATGAAGAA AAGATARAAY ATAAGTGTCA ACAARTAATT 3840  
 30 TCTCAAACCT ATGCCACTCG AGGGGACCTT YTAGARGTTC CYTTGACTGA TCCYGACCTT 3900  
 CAACTTGTAT ACTGATGGAA GTTCCTTTGT AGAAAAAGGA CTTGAAAAG YGGGGTATGC 3960  
 AGTGGTCAGT GATAATGGAA TAYTTGAAAG TAATCCCCTC ACTCCAGGAA CTAGTGCTYA 4020  
 GCTRGACAGAA CTAATAGCCY TCAYTKGGGC ACTAGAATTA GGAGAAGRAA AAAGGGYAAA 4080  
 TATATATACA GACTCTRART ATGCTYACCT AGTCNTCC CAATAT SAR 4140  
 35 AGAAAGGGAA TTCCTAACTT CYGAGR CACTTAAAG CAGAR 4200  
 ATTATTAYTG GCWGTACAGA AACCTARA AGTC TTTACT CAGGTCATCA 4260

NAAAGGAAAG RAAAGGGAAA TASAAGRGAA YTGCCAAGCA KATATTGAAG CMAAAAGAGC 4320  
 TGCAAGGCAG GACCCTCCAT TAGAAATGCT TATTAACTT CCCTTAGTAT AGGGTAATCC 4380  
 CTTCCGGGAA ACCAAGCCCC AGTACTCAGC AGGAGAAACA GAATGGGGAA CCTCACGAGG 4440  
 CAGTTTTCTC CCCTCGGGAC GGTTAGCCAC TGAAGAAGGG AAAATACTTT TGCCTGCAAC 4500  
 5 TATCCAATGG AAATTACTTA AAACCCTTCA TCAAACCTTT CACTTAGGCA TCGATAGCAC 4560  
 CCATCARATG GCCAAATCAT TATTACTGG ACCAGGCCTT TTCAAACTA TCAAGCARAT 4620  
 AKTCAGGGCC TGTGAAKTGT GCCARARAAA TAATCCCCTG CCTYATCGCC AAGCTCCTTC 4680  
 AGGARAACAA ARAACAGGCC ATTACCCTGR ARAARACTGG CAACTGATTT TACCCACAAG 4740  
 CCCAAACCTC AGGGATTTC A GTATCTACTA GTCTGGGTAR ATACTTTCAC GGGTTGGGCA 4800  
 10 RAGGCCTTCC CCTGTAGGAC AGAAAAGGCC CAAGAGGTAA TAAAGGCACT AGTTCATGAA 4860  
 ATAATTCCCA GATTCGGACT TCCCCGAGGC TTACAGAGTG ACAATAGCCC TGCTTTCCAG 4920  
 GCCACAGTAA CCCAGGGAGT ATCCCAGGCG TTAGGTATAC GATATCACTT AACTGCGCC 4980  
 TGAAGGCCAC AGTCCTCAGG GAAGGTCGAG AAAATGAATG AAAYACTCAA AGGACATCTA 5040  
 AAAAAGCAAA CCCAGGAAAC CCACCTCACA TGGCCTGYTC TGTGCTTAT AGCCTTAAAA 5100  
 15 AGAATCTGCA ACTTTCCCA AAAAGCAGGA CTTAGCCCAT ACGAAATGCT GTATGGAAGG 5160  
 CCCTTCATAA CCAATGACCT TGTGCTTGAC CCAAGACAGC CAACTTAGTT GCAGACATCA 5220  
 CCTCCTTAGC CAAATATCAA CAAGTTCTTA AAACATTACA AGGAACCTAT CCCTGAGAAG 5280  
 AGGGAAAAGA ACTATTCCAC CCWWTGACA TGGTATTAGT CAAGTCCCTT CYCTCTAATT 5340  
 CCCCATCCCT AGATACATCC TGGGAAGGAC CCTACCCAGT CATTTTATYT ACCCCAAC TG 5400  
 20 CGGTAAAGT GGCTGGAGTG GAGTCTTGA TACATCACAC TTGAGTCAA TCCTGGATAC 5460  
 TGCCAAAGGA ACCTGAAAAT CCAGGAGACA ACGCTAGCTA TTCCTGTGAA CCTCTAGAGG 5520  
 ATTTGCGCCT GCTCTTCAA CAACAACCAG GAGGAAAGTA ACTAAATCA TAAATCCCCC 5580  
 ATGGSCTCC CTTATCATAT TTTTCTCTKT ASTGTTSTTT YACCCTSTTT CACTCTCACT 5640  
 GCACCCCTC CATGCCGCTG TATGACCAGT AGCTCCCCTY ACCMAGAGTT TCTATGGAGA 5700  
 25 ATGCAGCGTC CCGGAAATAT TGATGCCCCA TCGTATAGGAG TCTTTSTAAG GGAACCCCC 5760  
 ACCTTCACTG CCCACACCCA TATGCCCCGC AACTGCTATC ACTCTGCCAC TCTTTGCATG 5820  
 CATGCAAATA CTCATTATTG GACAGGAAAA ATGATTAATC CTAGTTGTCC TGGAGGACTT 5880  
 GGAGTCACTG TCTGTTGGAC TTA CTTCACC CAACTGGTA TGTCTGATGG GGGTGGAGTT 5940  
 CAAGATCAGG CAAGAGAAAA ACATGTAAAA GAAGTAATCT CCCAACTCAC CSGGGTACAT 6000  
 30 GGCACCTCTA GCCCCTACAA AGGACTAGAT CTCTCAAAAC TACATGAAAC CCTCCGTACC 6060  
 CATACTCGCC TGCTAAGCCT ATTTAATACC ACCCTCACTG GGCTCCATGA GGTCTCGGCC 6120  
 CAAAACCTA CTA ACTGTTG GATATGCCTC CCCCTGAACT TCARGCCATA TGTTCATC 6180  
 CCTGTACCTG AACAAATGGAA CAACTTCAGC ACAGAAATAA ACACCACTTC CGTTTTAGTA 6240  
 GGACCTCTTG TTTCAATST GGAAATAACC CATACCTCAA ACCTCACCTG TGTAATAATT 6300  
 35 AGCAATACTA CATAACAAC CAACTCCCAA TGCATCAGGT GGGTAACTCC TCCCACACAA 6360  
 ATAGTCTGCC TACCCTCAGG AATATTTTTT GTCTGTGGTA CCTCAGCCTA TCGTTGTTTG 6420

AATGGCTCTT CAGAATCTAT GTGCTTCCTC TCATTCTTAG TGCCCCCYAT GRCCATCTAC 6480  
 ACTGAACAAG ATTTATACAG TTATGTCATA TCTAAGCCCC GCAACAAAAG AGTACCCATT 6540  
 CTTCTTTTGG TTATAGGAGC AGGAGTGCTA GGTGCACTAG GTACTGGCAT TGGCGGTATC 6600  
 ACAACCTCTA CTCAGTTCTA CTACAACTA TCTCAAGAAC TAAATGGGGA CATGGAACGG 6660  
 5 GTCGCCGACT CCCTGGTCAC CTTGCAAGAT CAACTTAACT CCCTAGCAGC AGTAGTCCTT 6720  
 CRAAATCGAA GAGCTTTAGA CTYGCTAACC GCTGARAGAG GGGGAACCTG TTTATTTTTA 6780  
 GGGGAAGAAT GCTGTTATTA TGTTAATCAA TCCGGAATCG TCACTGAGAA AGTTRAAGAA 6840  
 ATTCSAGATC GAATACAACG TAKAGCAGAR GAGCTTCGAA AACTGGACC CTGGGGCCTC 6900  
 CTCAGCCRAT GGATGCCCTG GATTCTCCCC TTCTTAGGAC CTCTAGCAGC TATAATATTG 6960  
 10 CTACTCCTCT TTGGACCCTG TATCTTTRAC CTCCTTGTTA ACTTTGTCTC TTCCAGAATC 7020  
 GAAGCTGTRA AACTACAAAT GGAGCCCAAG ATGCAGTCCA AGACTAAGAT CTACCGCAGA 7080  
 CCCCTGGACC GGCCTGYTAG CCCACGATCT GATGTTAATG ACATCAAAGG CACCCCTCCT 7140  
 GAGGAAATCT CAGCTGCACA ACCTCTACTA CGCCCCAATT CAGCAGGAAG CAGTTAGAGC 7200  
 GGTSGTCGGC CAACCTCCCC AACAGCACTT AGGTTTTCCT GTTGAGATGG GGGACTGAGA 7260  
 15 GACAGGACTA GCTGGATTTC CTAGGCTGAY TAAGAATCCY TAAGCCTAGS TGGGAAGGTG 7320  
 ACCACATCCA CCTTTAAACA CGGGGCTTGC AACTTAGYTC ACACCTGACC AATCAGAGAG 7380  
 CTCACTAAAA TGCTAATTAG GCAAAGACAG GAGGTAAAGA AATAGCCAAT CATYTATTGC 7440  
 MTGAGAGCAC AGCAGGAGGG ACAATGATCG GGATATAAAC CCAAGTYTTC GAGCCGGCAA 7500  
 CGGCAACCCC CTTTGGGTCC CCTCCCTTTG TATGGGAGCT CTGTTTTCAT GCTATTTTAC 7560  
 20 TCTATTAAAT CTTGCARCTG CR 7582

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 12:

- 25 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 2563 paires de bases
  - (B) TYPE: nucléotide
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

30

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

35

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

ACTGCACTCT TCTGGTCCAT GTTTGTTACG GCTCGAGCTG AGCTTTTGCT CGCCATCCAC 60  
 CACTGCTGTT TGCCACCGTT GCAGACCCAC TGCTGACTTC CATCCCTCTG GATCTGGCAG 120  
 5 GGTGTCTGCT GTGCTCCTGA TCCAGCGAGG GGCCCATTCG CACTCCCAAT CGGGCTAAAG 180  
 GCTTGCCATT GTTCCTGCAT GGCTAAGTGC CCAGGTTTCAT CCTAATTGAG CTGAACACTA 240  
 GTCAGTGGGT TCCACAGTTC TCTTCCATGA ACCACGGCTT TTAATAGAGC TATAACACTC 300  
 10 ATCGCAAGGC CCAAGATTCC ATTCCTTGGA ATCTGTGAGG CCAAGAACCC TAGGTCAGAG 360  
 AACACGAGGC TTGCCACCAT CTTGGAAGCA GCCTGCCACC ATCTGGGAAG CGGCCTGCCA 420  
 15 CCATCTTGGA AGCCGCCCCG CACCATCTTG GGAGCTCTGG GAGCAAGGAC CTCCCCGCAA 480  
 CCCAGTAACA TTTAGCGACC ACGAAGGGAC CTCCAAAGCG GTAATATTGG ACCACTTTCA 540  
 CTTGCTATTC TGTCTATCC TTCCTTAGAA TTGGAGGAAA ATACCGGACA CCTGTCGGCC 600  
 20 GGTAAAAAC GATTAGCGTG GCCTCCGGAC TTAAGAATCA GGTGTGAGGC TATCTGGGGA 660  
 AGGGCTTTCT AACAAACCCC AACCRITCTG GGTTGGGAAT GTTGGTCTGC CTGGAGCCAG 720  
 25 CTTCCACTTT CAATTTTCCT GGGGAAGCCA AGGGCCGACT AGAGGCAGAA AGCTGTTGTC 780  
 CCAAATCCC GGCAGTAGCC GGTGAGATC ATGGCGCAGC CAGAAGTCTT TACTCCACAG 840  
 TCACCCATGC ATGCGCCCCT ATCTTTCCTT CTGACCCATA CCTCCTGGGT CCTAACCATG 900  
 30 ACTTTCTTAA AAGGGTAGCC CCAAATTCT CTTACCTCT GAATCTACTT CCTCTGATCC 960  
 CTGCCTCCTA GGTGCTAATG GTTCAGACTT TCATTTCTC TAGCAAGTTG TATYTCCAAA 1020  
 35 GGGATATAAG GAAGCTCTAC ACTGTATCCT TAGGCATCTA GGCTCTAAAC CCAGGGAGTC 1080





AAAGGACCAC TAGAATCCAG CAGTCCGAAC CCTTTCTTTG GGTTAAGAAA GCGGGGAAAA 2280

5 CAGGCGCAGG ACTGCTACAT TGGTAAGCGT AACTAATCCA ATAAGCAGAG GTCCATGGGT 2340

GGTGACACAC TCTGGAAGG AATAAGCATT AGRACCATAG AGGACGCTCT ACGACTAATG 2400

CTCGTCGGAA AATGACTAGA GGTGCTGGCA TCCCTATGTT CTTTTTTCAG ATGGGAAATG 2460

TTCCCCCTCA AGGCAAAAAC ACCCCTAAGA TGTATTCTGG ACAATTGGGA CCAATTGAC 2520

CCTCAGACTC TAAGAAAGAA ACGACTTATA TTCTTCTGCA GTG 2563

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 13:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2585 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESERPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13;

30 TCAGGGATAG CCCCCATCTA T GCCA TCA TCA TCA CAT 60

ACTTGGACAC T TGTCTTT TGGTATGTGG ATGATCTACT TTTAGCCACC TGTTTCAGAAA 120

CCTTGTGCCA TCAAG. CAAGTGTCTT TAT TCA TACCTCT T AGG 180

TTTCCAAACC AGAGGCT .TAC AGTAGGTAA ATGTCTACGG CTAAAAATTAT 240

CCAAAGGCAC CAGGGCCCTC AGTGAGGAAC GTATCCAGCC TATACTGGCT TATCCTCATC 300  
 CCAAAACCCT GAAGCAATTA AGAGGGTCC TTGGCATAAA AGGCTGCTGT TGAATATGGA 360  
 5 TTCCCAGGTA CAATGAAATA GCCAGGCCAT TATACACACT AATTACGGGA ACTCAGAAAG 420  
 CCAATACCCA TTTAGTAGAA TGGACACCTG AAGCAGAAGC GGCTTTCCAG GCCCTAAAGA 480  
 10 AGGCCCTAAT CCAAGCCCCA GTGTTAAGCT TGCCAATGGA GCAAGACTTT TCTTTATATG 540  
 TCACAGAAAA AAAAACAGGA ATAGCTCTAG AAGTCCTTAC ACAGGTCCGA GGGACCAGCT 600  
 TACAACACAT GGCATACCTG AGTAAGGAAA CTGATGTAGT GGCAAAGGGT TGGACTCATT 660  
 15 GTTTACAGGT AGTGGCAGCA GTAGCAGTCT TAGCATCTGA AGCAGTTAAA ATGATACAGG 720  
 GAAGANATCT TACTGTGTGG ACATCTCATG ATGTGAACGG CATACTCACT GCTAAAGGAG 780  
 20 ACTGTGGCTG TCAGACAACC ATTTGCTTAA ATATCAGGCT CTATCACTTG AANGGCCAGT 840  
 GCTGCCACTG TGCACCTGTG CAACTCTTAA CCCACCCACA TTTCTTCCAG ACAATGAAGA 900  
 AAAGATAGAA CATAACTGTC AACAAAGTGAT TGTTCAAACC TACACCGCTC GAAGGGACCT 960  
 25 TCTAGAGGTT CCCTTGA CTG ATCCTGAGCT CAACTTCTAT ACTGATGGAA GTTCCTTTTG 1020  
 TAGAAAAAGG ACTTCGAAAG GCGGGTATGC AGTGGCCAGT GATAATGGAA TACTTGAAAG 1080  
 30 TAATCCCTTC ACTCCAGAAA CTAGCATTCA GCTGGCAGAA TTAATAGCCT TCACTTGGGC 1140  
 ATTAGAACAC AGGAGAAGGA AAAGGAGTAA ATATATATAC AGACTCCAAG TATGCTTACT 1200  
 TAGTCCTCCA TGCCCATGCA GCAATATAGA GAGAAAGCGA ATTCCTAACT TCTGAGGGAA 1260  
 35 CACCTATCAA ACATCAGGAA GCCATTAGGA GATTATTACT GGCTGTACAG AAACCTAGAG 1320



GTGGCAGTCT TACATGGCCG AGATCATCAG AAAGGAAAAG AAAGGGAAAT AGAAGGGAAC 1380  
 TGCCAAGTGG ATATTGAAGC CAAAAGAGCT GCAAGGCGGG ACCCTCCATT AGAAATGCTT 1440  
 5 ATAGAAGGAC CCCTAGTACA GGGCAATCCC CTTCAGGAAA CCAAGCCCCA ATACTCAGCA 1500  
 GAAGAAATGG AATGGGGAAC CTCATGAGGA CATAGTTTCC TCCCCTCAGG ATGGCTAGCC 1560  
 10 ACCAAAGAAG GAAAAATACT TTTGCCTGCA GCTAACCAAT GGAAATTACT TAAAACCCTT 1620  
 CACCAAACCT TTCGCTTAGG CATTGATAGC ACCCATCAGA TGGCTAAATC ATTATTTACT 1680  
 AGACCACACC TTTTCAAAC TATCAAGCAG ACAGTTAGGG CCTGTGAAGT GTGCCAAAGA 1740  
 15 AATAATCCCC TGCCTTATCG CCAAACCTCCT TCAGGAGAAA AAAGAACAGG CCATTACCCA 1800  
 GGAGAAGAGT GGCAACTAGA TTTTACCAC ATGCCCAAAT CTCAGGGATT TCAGTATCTA 1860  
 20 CTAGTCTGGG TAGATACTTT CACTGGTTGG GCGGAGGCCT TCCCTTG TAG GACAGAACAG 1920  
 GCCCATGAGG TAATAAAGGC ACTAATTCAT GAAATAATTC CCAGATTGAG ATTTCCCCAA 1980  
 GGCTTACAGA GTGATAACGG CCCCACTTTC AAGGCTACAG TAACCCAGGG AGTATCCCAG 2040  
 25 ACATTAGACA TACAATATCA CTTACACTGA GCGCGGAGGC CACAATCCTC AGGAAAGTTG 2100  
 AGAAAATGAA TGAAACGCTC AAATGACATC TAAAAAAGCT AACCTAAGAA ACCCACCTCT 2160  
 30 CATGGTTTGC TCTGTTGCCT ATAGCCTTAG TAAGAATCCG AACTCTCCC CAAAAGCGG 2220  
 GACTCAGCCC ATACGAAATG CTGTATGGAC GGCCCTTCCT AACCAATGAC CTTGTGCTTG 2280  
 ACCTAGAGAT GGCCAACTTA GTTGCAGATA TCCCTCCTTA GCCAAATATC AACAAGTTCT 2340  
 35 TAAAACGTCA CAGGGAACCT GTCCCTGAGA GGAGGGAAAG GAATTATTCC AACCTGGTGA 2400

CATGGTATTA GTGAAGTCCC TTCCCTCCAA CTCCCCATCC CCTGGATACA TCCTGGGAAG 2460

GACCCTACTC AGTCATTTTA TCTATCCCAA CCGCGGTAA AATGGCTGGA GTAGAATCTT 2520

5

GGATACATCA CATTCGAGTC AAACCCTAGA TACTGCCACA AGGAACCTGA AAATCCAGGA 2580

GACAA

2585

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 14:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2575 paires de bases

15

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

20

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

25 GGGATAGCCC CCATCTATTT GGCCAGGCAT TAGCCCAAGA CTTGAAGCCA ATTCTCATAC 60

CTGGACACTC TTCTCCTTG GTATGTGGAT GATTACTTT TAGCTTCCTG TTCAGAAACC 120

TTGTGCCATC AAGCCACCCA AGCACTCTTA AATTCCTCG CTACCTGTGG CTACAAGGTT 180

30

TCCAAACCAA AGACCCAGCT CTGCTCACAG CAGGTAAAT ACTTGGGGCT AAAATTATCC 240

AAAGGCACCA GGGCCCTCAG TGAGGAACGT ATCAAGCCTA TACTGGCTTA TCCTCATCCC 300

35 CAAATCCTAA AGCAACTAAG AGAGTTCCTT AGCATAACAG GTTCTGCTG AATATGGATT 360

CCCAGGTATG GCAAAATAGC CAGACCATTA TATACGCTAA TTAAGGAAAC TCAGAAAGCC 420  
 AATACCCATT TAGTAAGATG GATACCTGAA GCAGAAGCAG CTTTCAGGC CCTAAAGAGG 480  
 5 GCCCTAACCC AAGCCCCAGT GTTAAGCTTG CCAACAGGGC AAGACTTTAC TTCGTATGTC 540  
 ACAGAAAAA CAGGAAATAG CTCTAGGAGT CCTTACACAA GTCTGAGGGA TGAGCTTGCA 600  
 ACCCATGGCA TACCTGAGTA AGGAAATTGA TGTAGTGGCA AAGGGTTGGC CTCATTGTTT 660  
 10 ATGGGTAGTG GCGGCAGTAG CAGTCTTAGC ATCTGAAGCA GTTAAATGA TACAGGGAAG 720  
 AGATCTTACT GTGTGGACAT CTCATGATGT GAATGGCATA CTCACTGCTA AAGGAGACTT 780  
 15 GTGGCTGTCA GACAACCATT TACTTAAATA TCAGGCTGTA TTAATTGAAG GGCCAGTGCA 840  
 GCAACTGCGC AGTTGTGCAG CTCTTAACCC AGCCACATTT CTTCAGACA ATGAAGATAG 900  
 AACATAACTG CCAACAAGTA ATTTCTCAA CCTAGGCCGC TCGAGGGAAC CTTTGTAGAG 960  
 20 TTCCCTTAAC TGATCCCGAC CTCAACTTGT ATACTGATGG AAGTTCCTTT GTAGAAAAAG 1020  
 GACTTTGAAA AGTGGGGTAT GCAGTGCTCA GTGATAATGG AATACTTGAA AATAATCCCT 1080  
 25 TCATTCCAGG AACCAGCGT CAGCTGGCAG AATTAATAGC CCTCACTCGG GCATTAGAAT 1140  
 TAGGAGAAGG AAAAAGGTA AATACACATA CAGATTCTAA GTATGTTTAC TTAGTCCTCC 1200  
 GTGCCCACGC AGCAATATGG AGAGAAAGGG AATGCTTAAC TTCTGAGGGA ACACCTATCA 1260  
 30 AACATCAGGA AGTTATTAGG AGATTATTAT TGGCTATACA GAAACCTAAA GAGGTGGCAG 1320  
 TCTTACTG CTGGGGTGGT CAGAAAGAAA AGGAAAGGGA AATAAAAGGG AACTGCCAAG 1380  
 35 CGGATATTGA AGCCAAAAGA GCCGCAAGGC AGGACCCTCC ATTAGAAATG CTTATAGAAG 1440

GACCCCTAGT ATGGGGTAAT CCCCTCCGGG AAACCAAGCC CCAATACTTA GAAAAAGAAA 1500  
 TAGAATGGGG AACCTCACGA GGACATAGTT TCCTCCCCTC AGGATGGCTA GCCACCGAAG 1560  
 5 AAGGAAAAAT ACTTTTGCCT GCAGCTAACC AATGGAAATT ACTTAAAACC CTTACCCAAA 1620  
 CCTTTCACCT AGACATTGAT AGCACCCATC AGATGGCCAA ATCATTATTT ACTGGACCAG 1680  
 GCCTTTTCAA AACTATCAAG CAGCTAGTCA GGGCCTGTGA AGTGTGCCGA AGAAATAATC 1740  
 10 CCATGCCTTA TCACCAAGCT CCTTCAGGAG AACAAAGAAC AGGCCATTAC CCAGGAGAAG 1800  
 RVTGGCAACT AGATTTTACC CACATGCCCA AATCTCAGGG ATTTAGTAT CTACTAGTTT 1860  
 15 GGGTAGATAC TTTCACCTGGT TGGGCAGAGA CCTTCCCCTG TAAGACAGAA AAGTCCCAAG 1920  
 AGGTAATAAA GGCATTAGTT CATGAAATAA TTCCCAGATT CAGACTTCCC TGAGGCTTAC 1980  
 AGAGTGACAA TGGCCCTGCT TTCAAGGCTA CAGTAACCCA GGAGTATCCC AGGTGTTAGG 2040  
 20 TATACAATAT CACTTACACT GCGCCTGGAG GCAGTCCTCA GGAAGGCCG AGAAACTGAA 2100  
 TGAAACACTC AAACGACATC TAAAAAAGC TAACCCAGGA AAACCACCTC ACATGGCCTG 2160  
 25 CTCTGTTGCC TATAGCCTTA CTAAGAATCC AAAACTCTCC CCAAAAAGCA GGACTTAGCC 2220  
 CATACGAAAT GCTATATGGA TAGCCCTTCC TAACCAATGA CTTGTGCTT GACTGAGAGA 2280  
 GAGCCAACCTT AGTTGCAGAC ATCACCTCCT TATCCAAATA TCAACAAGTT CTTAAAACAT 2340  
 30 TACAAGGAGC CTGTCCCCGA GAAGAGGGGA AGGAACTATT CCACCCTGGT GACATGGTAT 2400  
 TAGTCAAGTC CCTTCCCTCT AATTCTCATT GCCTAGATAT ATCCTGGGAA GGACCCTACC 2460  
 35 CAGTC ATAC TA ACCA TAA A GSCA AGTGGAC TGGATACATC 2520

ACACTCGAGT CAAACCCCTGG ATATTACCAA AGGAACCTGA AAATCCAGGA GACAA

2575

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 15:

5

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 783 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

10

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

15

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

	TGAGAGACAG GACTAGCTGG ATTCCTAGG CYGACTAAGA ATCCYTAAGC CTAGSTGGGA	60
	AGGTGACCAC RTCCACCTTT AAACACGGGG CTTGCAACTT AGYTCACACC TGACCAATCA	120
20	GAGAGCTCAC TAAATGCTA ATTAGGCAA GACAGGAGGT AAAGAAATAG CCAATCATYT	180
	ATTGCMTGAG AGCACAGCAG GAGGGACAAY RATCGGGATA TAAACCCARG YHTTCGAGCY	240
	GGCAACRGCA GMCCCCCTTT GGGTCCCYTC CCTTTGTATG GGAGCTCTGT TTTCATGCTA	300
	TTTCACTCTA TTAAATCTTG CARCTGCRCT CTTCTGGTCC ATGTTTCTTA CGGCTYGAGC	360
	TGAGCTTTYG CTCRCCRTCC ACCACTGCTG TTTGCCRCCA CCGCANACCY GCCGCTGACT	420
25	CCCATCCCTC TGGATCMTGC AGGGTGTCCG CTGTGCTCCT GATCCAGCGA RGCRCCTT	480
	GCCGCTCCCA ATYGGGCTAA AGGCTTGCCA TTGTNCCTGC AYGGGCTAAGT GCCTGGGTTY	540
	RTYCTAATTG AGCTGAACAC TANTCACTGG GTTCCATGGT TCTCTTCTGT GACCCACRGC	600
	TTCTAATAGA RCTATAACAC TYACRCATG GCCCAAGRTT CCATTCCTTG GAATCCRTRA	660
	RGSCAACGAA CYCCASGTCA GAGAAYACGA RGCTTGCCAC CATCTTGGA GCGGCCTGCT	720
30	ACCATCTTGG AAGTGGTTCA CCACCATCTT GGGAGCTCTG TGAGCAAGGA CCCCCMRGTR	780
	ACA	783

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 16:

35

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 20 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

5

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

10

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

TGTCCGCTGT GCTCCTGATC

20

15

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 17:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

25

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

ATGCACTCTG GCTGGGCCAA T

21

30

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 18:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 21 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide

35

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

5

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

10 ACCATTGAC CCTCAGACAC T

21

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 19:

15 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 24 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

20

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

25 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 19:

AACCCTTGC CACTACATCA ATTT

24

30 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 20:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 21 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

35 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

5

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 20:

TCAGGGATAG CCCCCATCTA T

21

10

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 21:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 22 paires de bases

15

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

20

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 21:

25 TTGTCTCCTG GATTTTCAGG TT

22

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 22:

30

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 20 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

35

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN



(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 22:

5

GGACCCTACC CAGTCATTTT

20

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 23:

10

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 20 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

15

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

20

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 23:

ATCAGGAGCA CAGCGGACAC

20

25

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 24:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 22 paires de bases

30

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

35

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 24:

GGACATCCAA AGTGATACAT CC

22

5

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 25:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 10 (A) LONGUEUR: 21 paires de bases  
 (B) TYPE: nucléotide  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

15 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 25:

20

AATGTATGGC CTGAAGTGCA G

21

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 26:

25

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 30 (A) LONGUEUR: 22 paires de bases  
 (B) TYPE: nucléotide  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

35

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 26:

CTTCCCAGGA TGTATCACTT TG

22

## 5 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 27:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 24 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

10 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

15 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 27:

CACTGCAGAA GAATATAAGT CGTT

24

20

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 28:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

25 (A) LONGUEUR: 21 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

30 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 28:

35 GCTTCCAAGA TGGTGGCAAG C

21

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 29:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 678 paires de bases  
 (B) TYPE: nucléotide  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

10 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 29:

15 TCAGGGATAG CCCCATCTA TTTGGCCAGG CATTAGCCCA AGACTTGAGC CAGTTCTCAT 60  
 ACCTGGATAT TCTTGTCTT TGGTATGCGG ATGATTACT TTAGCCGCC CGTTCAGAAA 120  
 20 CCTTGTGCCA TCAAGCCACC CAAGTGCTCT TAAATTTCTT CGCCACCTGT GGCTACAAGG 180  
 TTTCCAAACC AAAGGCTCAG CTCTGCTCAC AGCAGAAGGC TATTTACCCT AAATACTTAG 240  
 GGCTGAAATT ATCCAAAGGC ACCAGGGCCC TCAGTGAGGA ATGTATCCAG CCTATACTGG 300  
 25 CTTATCCTTA TCCCAAACC CTAAAACAAC TAAGAAGGTT CCTTGGCATA ATAGGCATAA 360  
 CAGGCATAAC AGGTTTCTGC TGAATATGGA TTCCCAAGTA CGGCAAAATA GCCAGACCAT 420  
 30 TATATACACT AATTAAGGAA ACTCAGAAAG CCAATACCCA TTAGTAAGA TGGACACCTG 480  
 AAGCAGAGGC AGCTTTCCAG GCCGTAAAGA ACACCCTAAC CCAAGCCCCA GTGTTAAGCT 540  
 TGCCAGCGGG GCAAGACTTT TCTTTCTGTG TCACAGAAAA AATAGGAATA GCTNTAGGAG 600  
 35 TCCTTACACA GGTCCGAGGG ACCAGCTTGC AACCCATGGC ATACCTGAGT AAGGAAATTG 660

ATGTAGTGGC AAAGGGTT

678

## 5 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 30:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 536 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

10 (C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

15 (iii) HYPOTHETIQUE: NON

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 30:

CCAATCTCCA TGTTGTATCC CCTTCCCCAA CTAATAAGGA CCCCCCTTTC AACCCAAACA 60  
 20 GTCCAAAAGG ACATAGACAA AGGAGTAAAC AATGAACCAA AGAGTGCCAA TATTCCTGG 120  
 TTATGCACCC TCCAAGCGGT GGGAGAAGAA TTCGGCCCAG CCAGAGTGCA TGTACCTTTT 180  
 25 TCTCTCTCAC ACTTGAAGCA AATTAAAATA GACCTAGGTA AATTCTCAGA TAGCCCTGAT 240  
 GGCTATATTG ATGTTTTACA AGGATTAGGA CAATCCTTTG ATCTGACATG GAGAGATATA 300  
 ATATTACTGC TAAATCAGAC GCTAACCTCA AATGAGAGAA GTGCTGCCAT AACTGGAGCC 360  
 30 CGAGAGTTTG GCAATCTCTG GTATCTCAGT CAGGTCAATG ATAGGATGAC AACGGAGGAA 420  
 AGAGAACGAT TCCCCACAGG GCAGCAGGCA GTTCCCAGTG TAGCTCCTCA TTGGGACACA 480  
 35 GAATCAGAAC ATGGAGATTG GTGCCGAGA CATTTAAAGC TTTCCCCGGG TACCGA 536

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 31:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 591 paires de bases  
 (B) TYPE: nucléotide  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

10 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 31:

15  
 CCATGGCCAT CTACACTGAA CAAGATTTAT ACAATCATGT CGTACCTAAG CCCACAACA 60  
 AAAGAGTACC CATTCTTCCT TTTGTTATCA GAGCAGGAGT GCTAGGCAGA CTAGGTACTG 120  
 20 GCATTGGCAG TATCACAACC TCTACTCAGT TCTACTACAA ACTATCTCAA GAAATAAATG 180  
 GTGACATGGA ACAGGTCACT GACTCCCTGG TCACCTTGCA AGATCAACTT AACTCCCTAG 240  
 CAGCAGTAGT CCTTCAAAAT CGAAGAGCTT TAGACTTGCT AACCGCCAAA AGAGGGGGAA 300  
 25 CCTGTTTATT TTTAGGAGAA GAACGCTGTT ATTATGTTAA TCAATCCAGA ATTGTCACTG 360  
 AGAAAGTTAA AGAAATTCGA GATCGAATAC AATGTAGAGC AGAGGAGCTT CAAAACACCG 420  
 30 AACGCTGGGG CCTCCTCAGC CAATGGATGC CCTGGGTTCT CCCCTTCTTA GGACCTCTAG 480  
 CAGCTCTAAT ATTGTTACTC CTCTTTGGAC CCTGTATCTT TAACCTCCTT GTTAAGTTTG 540  
 TCTCTTCCAG AATTGAAGCT GTAAAGCTAC AGATGGTCTT ACAAATCTAG A 591  
 35

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 32:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 364 paires de bases  
 (B) TYPE: nucléotide  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

10

## (iii) HYPOTHETIQUE: NON

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 32:

15 CTAACCTGAG GATCCAGCAG CAGGACTGAG GGTGCCCCGGG GCAAGTGCCA GCCCATGCCA 60  
 TCACCCTCAG AGCCCCGGGT ATGTTTGACC ATTGAGAGCC AGGAAGTTAA CTGTCTCCTG 120  
 GAACTGGCG CAGCCTTCTC AGTCTTACTT TCCTGTCCCA GACAATTGTC CTCCAGATCT 180  
 20 GTCACCTATCC GAGGGGTCCT AGGACAGCCA GTCACCTACAT ACTTCTCTCA GCCACTAAGT 240  
 TGTGACTGGG GAACTTTACT CTTTTCACAT GCTTTTCTAA TTATGCCTGA AAGCCCCACT 300  
 25 CCCTTGTTAG GGAGAGACAT TTTAGCAAAA GCAGGGGCCA TTATACACCT GAACAAGCTT 360  
 GAAA 364

## 30 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 33:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 35 (A) LONGUEUR: 538 acides aminés  
 (B) TYPE: acide aminé  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

5

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 33:

10

Met Gly Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Cys Ser Val Leu Ser Pro Cys  
1 5 10 15

Phe Thr Leu Thr Ala Pro Pro Pro Cys Arg Cys Met Thr Ser Ser Ser  
20 25 30

15

Pro His Pro Glu Phe Leu Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn Ile Asp  
35 40 45

Ala Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Ser Lys Gly Thr Pro Thr Phe Thr Ala  
50 55 60

20

His Thr His Met Pro Arg Asn Cys Tyr His Ser Ala Thr Leu Cys Met  
65 70 75 80

His Ala Asn Thr His Tyr Trp Thr Gly Lys Met Ile Asn Pro Ser Cys  
85 90 95

25

Pro Gly Gly Leu Gly Val Thr Val Cys Trp Thr Tyr Phe Thr Gln Thr  
100 105 110

30

Gly Met Ser Asp Gly Gly Gly Val Gln Asp Gln Ala Arg Glu Lys His  
115 120 125

Val Lys Glu Val Ile Ser Gln Leu Thr Gly Val His Gly Thr Ser Ser  
130 135 140

35

Pro Tyr Lys Gly Leu Asp Leu Ser Lys Leu His Glu Thr Leu Arg Thr  
145 150 155 160



	His Thr Arg Leu Val Ser Leu Phe Asn Thr Thr Leu Thr Gly Leu His	
	165	170 175
5	Glu Val Ser Ala Gln Asn Pro Thr Asn Cys Trp Ile Cys Leu Pro Leu	
	180	185 190
	Asn Phe Arg Pro Tyr Val Ser Ile Pro Val Pro Glu Gln Trp Asn Asn	
	195	200 205
10	Phe Ser Thr Glu Ile Asn Thr Thr Ser Val Leu Val Gly Pro Leu Val	
	210	215 220
	Ser Asn Val Glu Ile Thr His Thr Ser Asn Leu Thr Cys Val Lys Phe	
15	225	230 235 240
	Ser Asn Thr Thr Tyr Thr Thr Asn Ser Gln Cys Ile Arg Trp Val Thr	
	245	250 255
20	Pro Pro Thr Gln Ile Val Cys Leu Pro Ser Gly Ile Phe Phe Val Cys	
	260	265 270
	Gly Thr Ser Ala Tyr Arg Cys Leu Asn Gly Ser Ser Glu Ser Met Cys	
	275	280 285
25	Phe Leu Ser Phe Leu Val Pro Pro Met Thr Ile Tyr Thr Glu Gln Asp	
	290	295 300
	Leu Tyr Ser Tyr Val Ile Ser Lys Pro Arg Asn Lys Arg Val Pro Ile	
30	305	310 315 320
	Leu Pro Phe Val Ile Gly Ala Gly Val Leu Gly Ala Leu Gly Thr Gly	
	325	330 335
35	Ile Gly Gly Ile Thr Thr Ser Thr Gln Phe Tyr Tyr Lys Leu Ser Gln	
	340	345 350

	Glu Leu Asn Gly Asp Met Glu Arg Val Ala Asp Ser Leu Val Thr Leu	
	355	360 365
5	Gln Asp Gln Leu Asn Ser Leu Ala Ala Val Val Leu Arg Asn Arg Arg	
	370	375 380
	Ala Leu Asp Leu Leu Thr Ala Glu Arg Gly Gly Thr Cys Leu Phe Leu	
	385	390 395 400
10	Gly Glu Glu Cys Cys Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile Val Thr Glu	
	405	410 415
	Lys Val Glu Glu Ile Pro Asp Arg Ile Gln Arg Ile Ala Glu Glu Leu	
15	420	425 430
	Arg Asn Thr Gly Pro Trp Gly Leu Leu Ser Arg Trp Met Pro Trp Ile	
	435	440 445
20	Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile Ile Leu Leu Leu Leu Phe	
	450	455 460
	Gly Pro Cys Ile Phe Asp Leu Leu Val Asn Phe Val Ser Ser Arg Ile	
	465	470 475 480
25	Glu Ala Val Lys Leu Gln Met Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys Thr Lys	
	485	490 495
	Ile Tyr Arg Arg Pro Leu Asp Arg Pro Ala Ser Pro Arg Ser Asp Val	
30	500	505 510
	Asn Asp Ile Lys Gly Thr Pro Pro Glu Glu Ile Ser Ala Ala Gln Pro	
	515	520 525
35	Leu Leu Arg Pro Asn Ser Ala Gly Ser Ser	
	530	535

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 34:

## 5 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 52 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

10

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

## 15 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 34:

Met Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys Thr Lys Ile Tyr Arg Arg Pro Leu  
 1 5 10 15

20 Asp Arg Pro Ala Ser Pro Arg Ser Asp Val Asn Asp Ile Lys Gly Thr  
 20 25 30

Pro Pro Glu Glu Ile Ser Ala Ala Gln Pro Leu Leu Arg Pro Asn Ser  
 35 40 45

25

Ala Gly Ser Ser  
 50

## 30 (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 35:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 48 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (C) NOMBRE DE BRINS: simple
- (D) CONFIGURATION: linéaire

35

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

5

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 35:

Met Leu Met Thr Ser Lys Ala Pro Leu Leu Arg Lys Ser Gln Leu His  
1 5 10 15

10

Asn Leu Tyr Tyr Ala Pro Ile Gln Gln Glu Ala Val Arg Ala Val Val  
20 25 30

15

Gly Gln Pro Pro Gln Gln His Leu Gly Phe Pro Val Glu Met Gly Asp  
35 40 45

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/48 C07K15/15 C12Q1/68 C07K16/10 G01N33/569

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 06260 A (BIO MERIEUX ; PERRON HERVE (FR); BESEME FREDERIC (FR); BEDIN FREDER) 20 February 1997 cited in the application see the whole document	1-4, 6-20
X	PERRON H ET AL: "MOLECULAR IDENTIFICATION OF A NOVEL RETROVIRUS REPEATEDLY ISOLATED FROM PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 94, July 1997, pages 7583-7588, XP002062853 see the whole document	1-4, 7-20
A	WO 94 11514 A (ASTA MEDICA AG) 26 May 1994 see abstract claims	15, 17
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 1998

Date of mailing of the international search report

29/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panzica, G

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 20188 A (BIO MERIEUX) 14 October 1993	
A	EP 0 731 168 A (BIO MERIEUX) 11 September 1996	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9706260 A	20-02-1997	FR 2737500 A	07-02-1997
		AU 6823296 A	05-03-1997
		BG 101355 A	30-12-1997
		BR 9606566 A	30-12-1997
		CZ 9701357 A	17-06-1998
		EP 0789077 A	13-08-1997
		NO 971493 A	03-06-1997
		PL 319512 A	18-08-1997
WO 9411514 A	26-05-1994	GB 2273099 A	08-06-1994
WO 9320188 A	14-10-1993	FR 2689519 A	08-10-1993
		FR 2689520 A	08-10-1993
		CA 2110702 A	14-10-1993
		CA 2110703 A	14-10-1993
		EP 0587873 A	23-03-1994
		EP 0592636 A	20-04-1994
		FR 2689521 A	08-10-1993
		WO 9320189 A	14-10-1993
		US 5585262 A	17-12-1996
		US 5650318 A	22-07-1997
EP 0731168 A	11-09-1996	FR 2731356 A	13-09-1996
		AU 5007396 A	02-10-1996
		BR 9605926 A	02-09-1997
		CA 2171242 A	10-09-1996
		CZ 9603287 A	12-03-1997
		WO 9628552 A	19-09-1996
		JP 8322579 A	10-12-1996
		NO 964760 A	08-11-1996
		PL 317200 A	17-03-1997

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C12N15/48 C07K15/15 C12Q1/68 C07K16/10 G01N33/569

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07K C12N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 06260 A (BIO MERIEUX ; PERRON HERVE (FR); BESEME FREDERIC (FR); BEDIN FREDER) 20 février 1997 cité dans la demande voir le document en entier	1-4, 6-20
X	PERRON H ET AL: "MOLECULAR IDENTIFICATION OF A NOVEL RETROVIRUS REPEATEDLY ISOLATED FROM PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 94, juillet 1997, pages 7583-7588, XP002062853 voir le document en entier	1-4, 7-20
A	WO 94 11514 A (ASTA MEDICA AG) 26 mai 1994 voir abrégé * revendications *	15, 17

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 septembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/09/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Panzica, G



C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 93 20188 A (BIO MERIEUX) 14 octobre 1993	
A	EP 0 731 168 A (BIO MERIEUX) 11 septembre 1996	

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9706260 A	20-02-1997	FR 2737500 A	07-02-1997
		AU 6823296 A	05-03-1997
		BG 101355 A	30-12-1997
		BR 9606566 A	30-12-1997
		CZ 9701357 A	17-06-1998
		EP 0789077 A	13-08-1997
		NO 971493 A	03-06-1997
		PL 319512 A	18-08-1997
WO 9411514 A	26-05-1994	GB 2273099 A	08-06-1994
WO 9320188 A	14-10-1993	FR 2689519 A	08-10-1993
		FR 2689520 A	08-10-1993
		CA 2110702 A	14-10-1993
		CA 2110703 A	14-10-1993
		EP 0587873 A	23-03-1994
		EP 0592636 A	20-04-1994
		FR 2689521 A	08-10-1993
		WO 9320189 A	14-10-1993
		US 5585262 A	17-12-1996
		US 5650318 A	22-07-1997
EP 0731168 A	11-09-1996	FR 2731356 A	13-09-1996
		AU 5007396 A	02-10-1996
		BR 9605926 A	02-09-1997
		CA 2171242 A	10-09-1996
		CZ 9603287 A	12-03-1997
		WO 9628552 A	19-09-1996
		JP 8322579 A	10-12-1996
		NO 964760 A	08-11-1996
		PL 317200 A	17-03-1997